FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

N° 110

Contribution à l'Etude Clinique et Expérimentale des Antigènes Spirochétiens utilisés en intradermo-réaction dans la Syphilis

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

le 29 Novembre 1955

par

BASEILHAC Albert

Né le 12 décembre 1929 à Fianarantsoa (Madagascar)

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse : MM. RANQUE, Président ; CHARPY ; MONGES H. ; DEPIEDS — Assesseurs

1955

Imprimerie SCHNEIDER
16, Quai de Rive-Neuve
MARSEILLE

Contribution à l'Etude Clinique et Expérimentale des Antigènes Spirochétiens utilisés en intradermo-réaction dans la Syphilis

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

N°

Contribution à l'Etude Clinique et Expérimentale des Antigènes Spirochétiens utilisés en intradermo-réaction dans la Syphilis

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

le 29 Novembre 1955

par

BASEILHAC Albert

Né le 12 décembre 1929 à Fianarantsoa (Madagascar)

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse : MM. RANQUE, Président ; CHARPY ; MONGES H. ; DEPIEDS — Assesseurs

1955

Imprimerie SCHNEIDER
16, Quai de Rive-Neuve
MARSEILLE

PERSONNEL ENSEIGNANT
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : G. MORIN **Assesseur :** J. DELPHAUT

Professeurs Honoraires :

MM. AUDIBERT, BELTRAMI, BREMOND, GABRIEL, HECKENROTH, JOYEUX, OLMER, RIMATTEI, ROCHE, ROGER, MONGES.

Secrétaire Principal : J. COMTE **Bibliothécaire :** Mlle. PERRIN

Professeurs :

Anatomie	GRISOLI
Anatomie Pathologique	GASTAUT
Bactériologie et Pathologie générale	BRAHIC
Botanique et Cryptogamie	PELLISSIER
Cardiologie clinique et expérimentale	JOUVE
Chimie médicale	DERRIEN
Chimie analytique et Hydrologie	ARNOUX
Chimie	DUMAZERT
Clinique Chirurgicale	N.
Clinique Chirurgicale	MOIROUD
Clinique Chirurgicale infantile et Orthopédie	SALMON
Clinique chirurgicale thérapeutique et Chirurgie expérimentale	de VERNEJOUL
Clinique Dermato-Syphiligraphique	CHARPY
Clinique Exotique	BLANC
Clinique des Maladies du Système nerveux	POURSINES
Clinique Medicale	MATTEI
Clinique Médicale	POINSO
Clinique Médicale Thérapeutique	OLMER J.
Clinique des Maladies des Voies Digestives et de la Nutrition	RECORDIER
Clinique Médicale Infantile	GIRAUD
Clinique Neuro-Chirurgicale	PAILLAS
Clinique Obsétricale et Gynécologique	CHOSSON
Clinique Ophtalmologique	JAYLE
Clinique Urologique	CHAUVIN
Histologie	PICARD
Hygiène et Medecine Préventive	SAUTET
Matière Médicale	BALANSARD
Médecine Légale et Médecine du Travail	MOSINGER
Parasitologie	RANQUE
Pathologie Chirurgicale	CARCASSONNE
Pathogie Interne	AUDIER
Pharmacologie	MERCIER
Pharmacie Chimique et Toxicologie	VIGNOLI
Pharmacie Galénique	DELPHAUT
Physiologie	MORIN
Physique Médicale	DUBOULOZ
Thérapeutique	PIERI
Professeur sans Chaire	ROUX

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Maîtres de Conférences Agrégés :

MM. BERNARD P.
BOURRET
DEPIEDS
DESANTI
DONNET
GAMBARELLI
GREBUS
LISSITZKY
MERCIER J.
MOURGUE
PASTOR
PAYAN
TAMALET

Agrégés en exercice :

MM. APPAIX
BERNARD R.
CHARPIN
CHAUVIN
CREMIEUX
DEVIN
GRANJON
LAVAL
MARONNEAUD
METRAS
MONGES H.
MOUREN
OLLIVIER
OKSINI
OURGAUD
PAOLI
RAYBAUD
SERMENT

Agrégés libres :

MM. BERTHIER
DOR
FIGARELLA
HENRY
IMBERT
LAMY
LENA
VAGUE

Chargé des fonctions de Maîtres de Conférences :

Histologie..... M. STAHL

A LA MEMOIRE DE MA CHERE MERE,

Dont le bonheur aurait été si grand en ce jour. Sa vie n'a été que courage et sacrifice. Elle demeurera toujours pour moi l'exemple.

A MON PERE,

Il m'a toujours montré la voie du travail et de l'honnêteté. Je lui dédie tout spécialement ce modeste ouvrage, sincère témoignage de ma profonde reconnaissance et de ma grande affection.

A MES GRANDS PARENTS,

en gage de ma profonde affection.

A MA FEMME,

Son soutien matériel et moral m'a été précieux. En modeste témoignage de mon immense amour.

A MA FILLE ISABELLE,

avec toute ma tendresse.

A MES BEAUX-PARENTS,

J'ai toujours trouvé auprès d'eux un très grand réconfort. Avec ma profonde reconnaissance et toute mon affection.

A MES FRERES ET SŒURS,

A MES BEAUX-FRERES ET BELLES-SŒURS,

très affectueusement.

A TOUTE MA FAMILLE : MES ONCLES, MES TANTES,

MES COUSINS ET COUSINES,

avec ma grande affection.

A M^lles^ MARIE GARCIN ET FRANÇOISE NICOLAI,

avec toute ma sympathie.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. RANQUE,

Professeur de Parasitologie.

Il a bien voulu nous confier le sujet de cette thèse et en accepter la présidence.

Nous le remercions infiniment pour la grande bienveillance qu'il a mise dans tous les conseils qu'il nous a prodigués.

Qu'il veuille bien croire à notre profond respect et à notre immense gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. CHARPY,

Professeur de Clinique Dermato-Syphiligraphique.

Nous le remercions d'avoir bien voulu nous confier un travail expérimental sur la sensibilisation à la « luctine ». Nous avons été très sensible à l'accueil qu'il nous a réservé au laboratoire de la Clinique Dermatologique de l'Hôtel Dieu et aux conseils qu'il nous a prodigués.

Nous lui exprimons notre respectueuse et très sincère reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE H. MONGES,

Qui a bien voulu accepter d'être membre du jury de notre thèse.

Nous le prions de trouver ici l'expression de notre profond respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE DEPIEDS,

Nous le remercions d'avoir accepté d'être membre de notre jury de thèse.

Nous avons été touché par sa bienveillante attitude à notre égard et nous lui exprimons notre respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR G. TRAMIER,

Ancien Chef de Clinique Dermato-Vénéréologique

Assistant de Dermatologie.

Il nous a permis d'effectuer la plus grande partie de notre expérimentation et nous a fait bénéficier de sa grande expérience. Son accueil nous a beaucoup touché.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueux attachement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CALAS,

Ancien Chef de Clinique,

Dermatologiste des Hôpitaux

Ses conseils nous ont été profitables. Nous le remercions pour sa grande bienveillance et lui exprimons notre profond respect.

A MONSIEUR LE MEDECIN-COMMANDANT BONNIOL,

Il nous a grandement aidé dans notre travail expérimental. Ses conseils, prodigués avec une extrême affabilité, nous ont été précieux.

Qu'il veuille bien croire à notre respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR L. ODDOZE,

Chef de Clinique Dermato-Vénéréologique,

respectueusement.

AU PERSONNEL DU DISPENSAIRE DE VENEOROLOGIE

ET DU SERVICE DE CONSULTATION

DERMATOLOGIQUE DE L'HOTEL-DIEU,

Nous le remercions pour l'aide matérielle précieuse dont nous avons bénéficié.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MADET,

Père Jésuite,

Ce fut notre compagnon d'études et un guide dans notre vie. Nous lui exprimons nos respectueux sentiments d'amitié.

A MES MAITRES DES FACULTES DE MEDECINE
DE MARSEILLE ET DE LYON,

A MES MAITRES DES HOPITAUX
CIVILS ET MILITAIRES,

A MES CAMARADES DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE DE LYON ET DU DETACHEMENT DE MARSEILLE,

A LA MEMOIRE DE MES CAMARADES DE
L'ECOLE DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE
MORTS AU CHAMP D'HONNEUR,

INTRODUCTION

Après avoir suscité d'innombrables travaux, tant en France qu'à l'étranger, l'étude de l'allergie cutanée dans la syphilis n'occupe plus, dans les recherches médicales actuelles, qu'une place trop modeste. Les travaux de JADASSOHN en 1906 (94) et ceux de NOGUCHI en 1911 (139) firent naître l'espoir qu'un diagnostic rapide et sûr de la syphilis pourrait être obtenu grâce à une réaction cutanée identique à celle pratiquée par VON PIRQUET pour la tuberculose. Il paraissait fort utile, en effet, à ce moment-là, de posséder une méthode de diagnostic qui, par sa simplicité et sa fidélité, aurait pallié les réactions sérologiques encore fort complexes et peu spécifiques. Ceci nous explique les nombreuses recherches expérimentales et surtout cliniques qui ont enrichi la littérature de cette époque. Les résultats ont été parfois décevants, trop souvent contradictoires, et le discrédit s'est alors abattu sur cet élément de diagnostic. Les raisons de cet échec, nous devons les trouver dans le manque de spécificité des produits utilisés, dont la purification était très imparfaite. Il est fort probable que la question des tests cutanés dans la syphilis serait demeurée dans l'oubli ou le mépris, si, en 1948, NELSON, MAGNUSON, EAGLE et FLEISCHMANN (130) n'avaient mis au point un procédé convenable pour la préparation de suspensions de tréponèmes. Ceci devait permettre à MARSHAK et ROTHMANN (117), en 1951, d'utiliser un produit purifié dont la spécificité s'est alors montrée réelle

Certes, les moyens actuels de diagnostic de la syphilis sont fidèles et précis, mais ils ne peuvent parfois résoudre tous les problèmes qui se posent au clinicien au cours de l'infection spécifique. Nous avons donc essayé de montrer, dans la première et plus importante partie de notre travail, dans quelle mesure une réaction cutanée en intradermo-réaction nous permet d'identifier l'infection elle-même ou son stade d'évolution et d'en apprécier son degré d'évolutivité. Pour cette expérimentation, nous avons utilisé des extraits de suspension de tréponèmes préparés suivant la technique de EAGLE, NELSON et MAGNUSON (64), à laquelle certaines modifications ont été apportées. Nous appellerons ces extraits « luétine », bien qu'ils n'aient rien de comparable avec ceux

préparés en 1911 par NOGUCHI (139) ; mais le terme paraît plutôt désigner l'allergène que son mode de préparation.

La deuxième partie de notre travail est consacrée à une étude de la réaction cutanée aux extraits de spirochètes récurrents (Borrelia hispanica, souche Langeron) chez l'homme syphilitique.

La troisième et dernière partie de notre étude est un travail expérimental chez le lapin et chez le cobaye. Nous avons, d'une part, étudié l'intradermo-réaction à la luétine chez le lapin syphilisé, à des stades différents de l'évolution de la maladie ; d'autre part, nous avons fait un essai de sensibilisation à la lutéine, par voie percutanée, chez le cobaye.

CHAPITRE PREMIER

Evolution et Etat actuel de nos Connaissances

Il paraît utile, avant d'exposer les résultats et déductions de notre travail, de faire un exposé historique précis des recherches effectuées sur l'allergie cutanée dans la syphilis.

Les premiers essais semblent avoir débuté avec le siècle lorsque JADASSOHN (94), en 1906, a tenté d'appliquer à la syphilis la méthode que VON PIRQUET avait instituée pour la tuberculose. Il y eut bien, en 1877, une première tentative faite par TARNOWSKY (169), qui créa un test consistant en l'application sur la peau d'une pâte caustique ; mais ce fut sans intérêt. La difficulté qui a immédiatement surgi dans l'expérimentation fut le choix de l'antigène. Nous diviserons notre rappel historique en trois paragraphes qui correspondent aux trois groupes d'antigènes distincts utilisés par les auteurs.

I. - ANTIGENE D'ORIGINE HUMAINE :

Antigènes utilisés	Auteurs	Année
1 - Extraits de Foie de Fœtus Hérèdosyphilitique	Jadassohn (94) Meirowsky (119) Nobl (137) Ciuffo (35) Bertin et Bruycnt (14)	1906 1909 1910 1910 1910
2 - Extraits glycérinés concentrés de Foie riche en Spirochètes dénommés "Syphiline" par les auteurs.	Nicolas, Favre, Gauthier, Charlet (135)	1910
3 - Extraits de chancre syphilitique	Tedeschi (170)	1908
4 - Extraits de placenta contenant des Spirochètes	Ciuffo (35)	1909
5 - Extraits aqueux de poumons syphilitiques, dénommés "Pallidine" par les auteurs, terme repris par Vernes.	Fischer, Klausner (69)	1913

Tous ces extraits avaient un grave défaut : le manque de spécificité, expliqué par leur grande richesse en particules tissulaires et leur pauvreté en corps tréponémiques.

Néanmoins, quelques résultats ont paru encourageants ; à tel point que NICOLAS, FAVRE et GAUTHIER (135) ont pu écrire : « Nous sommes donc en droit d'espérer, semble-t-il, si ces résultats se confirment sur une plus grande échelle, qu'il y aura là une nouvelle méthode de diagnostic clinique de la syphilis, digne d'être étudiée plus complètement... »

Citons les auteurs suivants :

EN 1906 : JADASSOHN (94) et EISNER (65) obtinrent des résultats peu concluants.

En 1908 : TEDESCHI (170) et NEISSER (127) eurent des résultats quelque peu encourageants.

En 1909 : CIUFFO (35) n'a obtenu que des résultats négatifs en utilisant, comme antigène, des extraits de placenta.

MEIROWSKY (119) observa des réactions positives chez 95 % de syphilitiques, alors que chez les sujets - témoins, elles ne se positivèrent que dans 1 % des cas. Nous possédons, avec cette expérimentation, les premiers résultats cohérents.

En 1910 : BERTIN et BRUYANT (14) enregistrèrent des résultats peu satisfaisants et contradictoires.

LOEPER, DESBOUIS, DUROEUX (113) n'apportèrent aucun élément nouveau.

NICOLAS, FAVRE, GAUTHIER, CHARLET (135) obtinrent des résultats précis et fort intéressants, en utilisant la « syphiline » en injection intradermique. Nous tenons à rappeler quelques éléments précis de leur travail :

Période de la Syphilis	Nombre de cas	Résultats		
		+	−	±
Syphilis primaire	5	3 Léger	2	
Syphilis secondaire	33	17++ 5 Léger	6	5
Syphilis tertiaire	10	10+++		
Syphilis quaternaire	6	6++		
Syphilis héréditaire	1			1
TOTAL	55	41	8	6

Ces auteurs attirèrent l'attention sur « ...la constance de la réaction et son intensité dans la syphilis tertiaire et qua-

ternaire, alors que dans la syphilis « primitive » et secondaire les résultats positifs sont beaucoup plus rares ».

II. - ANTIGENE D'ORIGINE CULTURALE :

La culture du « tréponème pâle », dont NOGUCHI (139) proclama en 1911 la réussite, a fait naître l'espoir d'obtenir des antigènes d'une pureté et par conséquent d'une spécificité plus grande. Deux ans plus tard, en 1913, le biologiste japonais publiait ses premiers travaux sur l'intradermo-réaction à la « luétine ». De son expérimentation, qui porta sur près de 400 cas, il tira les conclusions suivantes :

— Intradermo-réaction négative ou très légèrement positive chez les syphilitiques primaires et secondaires ;

— Intradermo-réaction toujours positive dans les cas chroniques ou latents ;

— Intradermo-réaction d'ordinaire positive dans la syphilis héréditaire ;

— Résultats inconstants dans la syphilis nerveuse (50 %) ;

— Dans la P.G., intradermo-réaction négative lorsque le processus syphilitique est en évolution, intradermo-réaction positive lorsque le processus syphilitique est éteint ;

— La réaction apparaît comme spécifique : chez les sujets sains, elle est négative.

De très nombreux auteurs, à la suite de la découverte de NOGUCHI, publièrent d'innombrables travaux sur la réaction cutanée à la « luétine ». Leurs résultats, d'ailleurs étaient en plein accord avec ceux obtenus par NOGUCHI. Nous citerons les travaux de BAERMANN et HEINEMANN (8), BOAS (22), CEDERCREUTZ (34), COHEN (41), DEFINE G. (44), DESNEUX (48), FAGINOLI et FISICHELLA (66), FOSTER (72), FOX (73), GAVINI (79), GRADWOHL (83), JEANSELME (95), JOLTRAIN (96), KALISKI (98), KOLMER (107), LAGANE (109), LOEWENSTEIN (114), MARIE et ALCOCK (116), TZANK.

Mais BURNIER (31), en 1914, fit le point de la question et publia, sous le titre « La Cutiréaction dans la Syphilis », les résultats obtenus par une trentaine d'auteurs. Il conclut, après BLECHMANN, DELORT et TULASNE (20), à la faillite de l'intradermo-réaction à la « luétine ». Un certain nombre de constatations, qui firent chanceler la réaction cutanée à la « luétine », avaient, en effet, été mises à jour ; FOX (73),

BOAS (22), BAERMANN (8), JEANSELME (95), JOLTRAIN (96), observèrent un pourcentage de plus en plus élevé de réactions positives chez des sujets sains et des sujets atteints d'autres affections que la syphilis. Ceci avait d'ailleurs été signalé par NOGUCHI lui-même. Puis, on s'aperçut que les syphilitiques présentaient, vis-à-vis de substances étrangères diverses, des réactions allergiques cutanées, comparables à celles produites par l'injection intradermique de « luétine ». Ce fut le point de départ d'une série de travaux : KOLMER (108) obtint des réactions cutanées avec la gélose ; GUTTMANN (87), KROPATSCH, BUSACCA utilisèrent la gélatine; CATIA (33) le sérum de cheval ; LOEPER (113) le glycocholate de soude ; NOBL, FLUSS (137), LOEWENSTEIN (114), un milieu de culture stérile utilisé pour la préparation de la « luétine » ; H. STOCKES (165) l'agar-agar. Ce dernier auteur, dans une communication intitulée « Une réaction à la luétine produite par l'agar dans la syphilis » (Ann. Mal. vén. 1917), écrivait : « La réaction à l'agar et à la luétine n'est pas spécifique, mais est un phénomène d'absorption colloïdale par une peau extrêmement sensible. » Des réactions positives à la « luétine » furent constatées, en outre, chez des sujets atteints ou non de syphilis, mais qui avaient subi préalablement un traitement ioduré ou bromuré. (BOAS (22), BORBERG (25), COLE (42), KISSMEYER (102), KOLMER (107), PARYZEK).

Enfin, il apparut que le pourcentage des réactions positives obtenues avec la « luétine » de NOGUCHI chez les syphilitiques allait en diminuant ; si bien qu'on parla d' « atténuation des caractères antigéniques des tréponèmes par repiquages successifs des souches antigéniques ». ALDERSON (1), KAST et KOLMER (100), arrivèrent même à douter de l'authenticité des cultures de NOGUCHI. BENEDEK, par une étude anatomopathologique, avait montré quelques années auparavant que la réaction cutanée à la « luétine » présentait les caractères d'un « granulome inflammatoire banal et non ceux d'une allergie typique ».

Tous ces faits que nous venons d'exposer avaient jeté un doute profond sur la spécificité et par conséquent la valeur diagnostique de la réaction cutanée à la « luétine » culturale de NOGUCHI. Cependant, cet échec ne fit pas perdre tout espoir et l'on assista, pendant quelques temps, à la naissance d'autres luétines culturales.

Différentes " LUETINES " culturales

Antigènes	Auteurs	Dates
" Luétine " culturale	Noguchi (138)	1913
" Luétine " préparée à partir de culture de Tréponèmes sur milieu à base de sérum de cheval et de cerveau de lapin.	Aristowsky (3) Hœltzer (92)	1926 1926
" Luétine " préparée à partir de culture de Tréponème sur bouillon peptoné en présence de fragments de foie cuit.	Reiter (149)	1926
" Spirotest "	Kroo Joseph (97) Ohya (141)	1932 1932 1932

Ces antigènes culturaux présentaient les mêmes défauts que la « luétine » de NOGUCHI ; les tréponèmes, non pathogènes, étaient dépourvus de caractères antigéniques ; ils ajoutaient, à cette carence notoire, un trait important : le manque de spécificité totale.

Malgré les derniers sursauts des partisans de la « luétine » culturale, celle-ci fut définitivement abandonnée, et, tombée dans l'oubli, ne présente plus aujourd'hui qu'un intérêt historique.

Les nombreux travaux, qui ont vu le jour pendant cette période des antigènes culturaux, avaient cependant attiré l'attention sur l'existence d'une hypersensibilité de certains syphilitiques vis-à-vis de substances variées. De ces constatations allaient naître des théories nouvelles, défendues par les Ecoles Belge et Française, et dont DUJARDIN (52) allait se faire l'ardent défenseur.

III. - HETERO-ALLERGIE DANS LA SYPHILIS :

Les importants travaux effectués depuis 1922 par DUJARDIN (53-54-55-56-57-58-59) eurent un retentissement énorme. Ils dépassent d'ailleurs le cadre de la syphiligraphie pour s'inscrire dans celui de la biologie générale.

« L'allergie est à tout prendre un moyen défensif mis en œuvre par l'organisme et cette allergie peut être stimulée par des moyens non spécifiques » (Journ. neuropsych. 1932 - DUJARDIN). Il apparut donc, aux partisans de la théorie de

l'hétéro-allergie, que le syphilitique possédait, dans certains cas, un état d'hypersensibilité cutanée que des substances non spécifiques (lait de vache, sérum de cheval, tuberculine) pouvaient mettre en évidence. Ceci amena DUJARDIN à concevoir que « l'allergie de la syphilis, si elle est pour une part spécifique, est pour une autre non spécifique » (DUJARDIN - Ann. Méd. Août 1923) : c'est la théorie de l'interdépendance des allergies. Des expérimentations de DUJARDIN surgit une théorie pathogénique de l'évolution de la syphilis chez l'homme. L'auteur conclut que la syphilis, après être passée par un stade anallergique primo-secondaire, pouvait évoluer dans deux directions :

— Ou bien se développe une hypersensibilité, c'est-à-dire une allergie (tertiarisme) ; la symptomatologie se résume en lésions cutanées (lésions gommeuses), mais le pronostic est bon et la thérapeutique efficace ;

— Ou bien la syphilis reste indéfiniment anergique : la symptomatologie est viscérale et principalement nerveuse (Tabès - P.G.), mais le pronostic est mauvais et la thérapeutique presque inefficace.

Mais DUJARDIN voyait plus loin : « Cette question de l'interdépendance des allergies semble ouvrir logiquement un nouvel horizon thérapeutique, puisqu'elle nous permettra peut-être de provoquer l'apparition de l'allergie chez les syphilitiques anergiques, non pas par injection de produits spécifiques qui nous manquent, mais par l'utilisation de produits banaux. » (DUJARDIN - DUPREZ - Ann. Méd. 1923.)

Quelques années plus tard, GOUGEROT et PEYRE (82), en 1927, se faisant « l'écho enthousiaste » de DUJARDIN, pensèrent qu'il était possible d'orienter une syphilis anergique vers une syphilis allergique au moyen d'intradermo-réactions répétées de sérum de cheval.

SPILLMANN, DROUET, AUBRY, MIGNARDOT obtinrent l'allergisation de la P.G. par la malariathérapie qui agirait donc en intensifiant les moyens allergiques de l'organisme, comme le pensa d'ailleurs FELLNER (67). Pour notre part, nous estimons que cette prétendue allergisation de l'organisme n'était qu'une simple allergie vis-à-vis du sérum de cheval, produite par les injections intradermiques répétées que nécessitait la surveillance de l'évolution du processus allergique. Nous adoptons ainsi les idées de maints auteurs.

HANOUNE (89), en 1927, dans sa thèse consacrée à « l'allergie cutanée dans la syphilis chez l'indigène algérien », étudia l'allergie à la tuberculine chez l'indigène nord-africain syphilitique : « La syphilis chez les indigènes nord-africains, conclut-il, a comme caractère clinique son allergie souvent

précoce dès la période secondaire et d'une intensité manifeste à la période tertiaire. » Les cuti-réactions s'étaient montrées plus précoces et plus intenses chez l'indigène que chez l'européen. Comme l'avait pensé MONTPELLIER (120), cette hyper-allergie cutanée expliquait la moindre fréquence des syphilis nerveuses chez l'indigène. Ceci est discuté.

Mais, bientôt, des controverses se firent jour. La théorie des hétéro-allergies n'eut pas que des partisans.

BIZZOZERO et BERNUCCI (19), en 1928, conclurent à la spécificité des exsudats frais de chancre syphilitique qu'ils utilisèrent en injection intradermique. Les intradermo-réactions pratiquées parallèlement avec de la sérosité de chancre syphilitique et du sérum de cheval montrèrent que la plupart des intradermo-réactions au sérum de cheval étaient négatives, alors que les intradermo-réactions à la sérosité de chancre étaient positives dans quelques cas de tabès et de P. G.

CATIA, en 1929 (33), obtint des résultats contradictoires et discordants en utilisant l'hémostyl comme antigène.

GRZYBOWSKI, en 1930 (88), trouva 50 % de réactions positives dans la syphilis tertiaire, en utilisant des antigènes variés.

En 1930, SEZARY et COMETOU (158) apportèrent un grand coup de bélier à la théorie des hétéro-allergies. Ils déduisirent de leurs excellents travaux les points suivants :

— Un organisme sensibilisé à un antigène ne l'est pas forcément à d'autres. Ils prouvèrent, utilisant la trichophytine, la lévurine, les vaccins anti-staphylococcique et anti-streptococcique, qu'un même individu pouvait avoir une réaction positive avec une substance et négative avec une autre.

— Les syphilis gommeuses ne sont pas forcément allergiques. Les syphilis nerveuses ne sont pas forcément anergiques. Les auteurs obtinrent les résultats suivants :

30 % de réactions + au cours de la syphilis primo secondaire,
50 % » » tertiaire,
60 % » » tabès,
30 % » » P.G.

« Ainsi donc, conclurent SEZARY et COMETOU, les réactions cutanées au sérum de cheval chez les syphilitiques nous paraissent des phénomènes contingents, dont les variations nous semblent indépendantes de la forme évolutive de la syphilis. » (Ann. Derm. Syph., 1930.)

Enfin, en 1945, DEGOS (47) fit le bilan de cette importante question. Il pratiqua, chez tous ses sujets, une injection intradermique à la « luétine » (Luotest de MULLER et BRANDT) et à l'hémostyl.

Dans les gommes cutanéo-muqueuses, la « luétine » donna 100 % de résultats +, la protéine non spécifique 63 % seulement. Inversement, la « luétine » a été négative dans les cas de P.G., alors que le sérum de cheval a donné 40 % de résultats +.

DEGOS conclut : « Si la syphilis détermine des hypersensibilités non spécifiques, celles-ci ne se superposent que partiellement aux allergies spécifiques. » (Ann. Biol. Clinique, 1945.)

Ainsi, la théorie des hétéro-allergies, malgré son apparence séduisante, reposait sur des bases bien fragiles. Battue en brèche, elle ne trouva plus aucun défenseur, mais son règne accentua le discrédit porté à tort sur les tests cutanés dans la syphilis.

IV. - ANTIGENE D'ORIGINE ANIMALE.

En 1915, TROSSARELLO (172) prépara, pour la première fois, des antigènes d'origine animale, à partir de syphilomes testiculaires de lapin. Cet essai ne fut pas poursuivi et il fallut attendre 1927 avant de voir réapparaître les antigènes d'origine animale. MULLER et BRANDT (125), à partir de testicules syphilisés de lapins inoculés avec diverses souches de tréponèmes, réparèrent une « lutéine » qui, délivrée sous le nom de « luo-test » par la Staatlisches Institut de Vienne, donna à PLANNER (123), FELLNER (67) et FESSLER (68) d'excellents résultats. Suivant un procédé similaire, KOLMER (108), en 1930, obtint des extraits antigéniques dont il sut tirer des résultats intéressants. GANDY (74), AMBLER (2) et BARKER (9) utilisèrent cette « lutéine » délivrée par les laboratoires de recherches dermatologiques Abbott.

En 1941, DEGOS (46) enregistra, avec le « luo-test » de MULLER et BRANDT, des résultats remarquables par leur sensibilité et leur spécificité. Il résuma sous la forme de pourcentage les quelque 2.000 résultats obtenus par les antigènes d'origine animale, en se référant aux statistiques de HOLLANDER (93), PLANNER (123), FESSLER (68), CIARROCHI, AMBLER (2) et BARKER (9).

Syphilis primo-secondaire	0 % à 25 % de réactions +
Syphilis secondaire maligne ..	50 % de réactions +
Syphilis tertiaire cutanée	77 % à 100 % de réactions +
Syphilis aortique	10 % à 50 % de réactions +
Syphilis héréditaire	30 % à 100 % de réactions +
Kératite interstitielle	80 % à 100 % de réactions +
Non syphilitiques	0 % à 5 % de réactions +

On possédait enfin une « luétine » d'une spécificité, sinon

absolue, du moins supérieure à celle des produits antérieurement utilisés. Cependant, de tels antigènes ne résistèrent pas à la critique, à tel point, qu'en 1933, le Council on Pharmacy and Chemisty of the American Medical Association condamna officiellement la pratique de la réaction cutanée à la « luétine». Malgré les efforts remarquables de DEGOS et les résultats si convaincants qu'il obtint, les travaux sur l'intradermoréaction à la « luétine » se firent rares. Il fallut attendre l'année 1951 pour que, grâce aux importantes recherches de NELSON (130), EAGLE (64) et MAGNUSON (115), la réaction cutanée à la « luétine » connaisse un nouvel essor.

V. - ETAT ACTUEL DE LA QUESTION.

Après la mise au point, par NELSON, EAGLE et MAGNUSON (130, 64, 115), en 1948, d'un procédé convenable pour l'obtention de suspensions de tréponèmes, il fut désormais possible d'avoir des suspensions concentrées de tréponèmes pathogènes, doués de propriétés antigéniques spécifiques.

En 1951, l'idée vint à MARSHAK et ROTHMANN (117) d'utiliser ces suspensions de tréponèmes pour tester l'allergie cutanée dans la syphilis.

Leur statistique, malheureusement trop modeste, donna des résultats suivants :

Syphilis primaire et secondaire ...	100 % de réactions —
Syphilis tertiaire	100 % de réactions +
Syphilis congénitale	90 % de réactions +
Non syphilitiques	100 % de réactions —

La spécificité du produit utilisé est, par conséquent remarquable ; et, en face de tels résultats, on fut en droit d'espérer une valeur diagnostique du test cutané à la « luétine ».

En 1953, SIMERAY (160), dans sa thèse de doctorat inspirée par GATE et THIVOLET (78), fit une étude très complète de l'intradermo-réaction aux suspensions de tréponèmes formolés (Souche Nichols).

Si ses résultats expérimentaux ne furent pas nets, se rapprochant ainsi de ceux obtenus par MARSHAK et ROTHMANN, ses résultats cliniques, par contre, furent édifiants. Son étude a porté sur 112 cas de syphilis et 105 sujets non syphilitiques ; la spécificité de la « luténe » qu'il utilisa est absolue.

Ainsi, il a fallu près d'un demi-siècle pour obtenir un antigène d'une parfaite spécificité. La réaction cutanée à la « luétine » dans la syphilis, après être passée par des périodes successives d'engouement et de mépris, a largement gagné ses lettres de créance. On souhaiterait qu'elle inspirât un plus large crédit.

CHAPITRE II

Technique

I. — PREPARATION DE L'ANTIGENE TREPONEMIQUE « LUETINE »

La « luétine » a été préparée dans les Laboratoires de Parasitologie de la Faculté et dans ceux de Biologie Municipale, par M. le Professeur J. RANQUE, d'après une technique mise au point par EAGLE, MAGNUSON et NELSON, et révisée par THIVOLET. Certaines modifications ont été apportées dans le sens d'une amélioration du rendement.

1) **Prélèvement.** — Des testicules de lapins, inoculés avec une souche pathogène de treponema pallidum sont prélevés aseptiquement dans les premiers jours de l'orchite syphilitique et déchiquetés.

2) **Extraction.** — Ce broyat est placé dans un récipient stérile contenant 15 cc d'eau physiologique (pour 2 testis) sur l'agitateur de Kahn, pendant une heure, ce qui a pour but de laisser diffuser les tréponèmes dans le milieu liquide. Après décantation, l'émulsion brute ainsi obtenue contient une centaine de tréponèmes par champ ultra-microscopique.

3) **Réextractions.** — Deux réextractions successives, selon le même procédé, sont effectuées après cette première extraction, permettant d'obtenir environ 50 tréponèmes par champ.

4) **Centrifugation.** — L'émulsion est centrifugée à 3.000 tours-minute pendant 10 minutes, afin d'éliminer les gros débris tissulaires.

5) **Décantation.** — Elle se fait pendant 24 heures, à une température de + 4° ; formolisation à 1 pour 200.

6) **Ultra-centrifugation.** — Une seule ultra-centrifugation à 10.000 tours-minute pendant 30 minutes, afin d'éliminer les impuretés en solution.

7) **Remise en suspension.** — Le culot de centrifugation est remis en suspension dans 10 cc de sérum physiologique

formolé à 1 0/00. La remise en suspension se fait de façon simple, en projetant avec force sur le culot de centrifugation un jet de sérum physiologique, au moyen d'une pipette Pasteur très fine.

8) **Vérification finale.** — A l'ultra-microscope, l'émulsion contient 60 à 100 tréponèmes par champ, non lysés. La conservation se fait au réfrigérateur à + 4°, en ampoules scellées ou en tubes.

Dans l'ensemble, technique donnant une « luétine » très riche en corps tréponémiques et suffisamment purifiée.

II. — PREPARATION DE L'ANTIGENE SPIROCHETIEN EXTRAITS SPIROCHETIENS DE BORRELIA HISPANICA

(Souche Langeron)

Cet antigène a également été préparé dans les Laboratoires de Parasitologie de la Faculté et ceux de Biologie Municipale, par M. le Professeur J. RANQUE, selon sa technique encore inédite.

Le prélèvement est constitué par du sang de cobaye très richement infesté par Borrelia hispanica (goutte épaisse - immersion 30 par champ). On prélève, par ponction cardiaque, le maximum de sang (12 à 20 cc, selon les cobayes), qu'on dépose aseptiquement dans un pot-banc contenant des perles de verre. Le sang, ainsi défibriné, est mélangé à de l'eau physiologique à raison de 6 cc de sang pour 100 cc d'eau.

On centrifuge ensuite 10 minutes à 1.500 tours-minute. On obtient ainsi une suspension très claire, teintée de rose, contenant des traces d'hémoglobine et des spirochètes à raison généralement de 4 à 5 par champ ultra-microscopique (objectif 5 - oculaire 6 - Stiassnie).

On soutire ce liquide rosé surnageant, et l'on tue les spirochètes par addition de soluté physiologique formolé à concentration finale de 1 pour 200. On laisse une demi-heure et on centrifuge ensuite à haute pression (10.000 tours, en centrifugation inclinée, pendant 40 minutes). Le culot ne contient pratiquement que des débris de spirochètes. Ce culot est repris dans de l'eau physiologique à raison de 5 cc d'eau par tube (c'est-à-dire pour 20 cc d'émulsion primitive).

On émulsionne ce culot avec une pipette Pasteur très fine. L'émulsion finale est conservée grâce à du formol à une concentration finale de 1 0/00.

Ainsi, nous obtenons une émulsion de spirochètes récurrents, d'une purification analogue à celle de l'émulsion de

tréponèmes, mais dont la richesse en corps antigéniques est moins importante en nombre, mais non en quantité finale absolue, étant donné la grande taille des Borrelia.

III. — TECHNIQUE DE L'INTRADERMO-REACTION ASPECT DE LA REACTION

A) CHEZ L'HOMME.

Nous avons pratiqué l'intradermo-réaction à la « luétine » dans la région deltoïdienne, par injection de 2/10 de cc de la suspension. L'injection intradermique témoin, de contrôle, pratiquée dans les mêmes conditions, a été effectuée avec de l'eau physiologique formolée à 1 0/00. L'intradermo-réaction aux extraits de tréponèmes récurrents a été effectuée avec 4/10 de cc de la suspension, pour compenser la concentration moins riche de ces extraits en corps spirochétiens.

Nous nous sommes efforcés d'injecter à chaque individu la même quantité d'antigène, de façon à éviter les erreurs d'intensité de réaction dues à une dose plus élevée de la suspension.

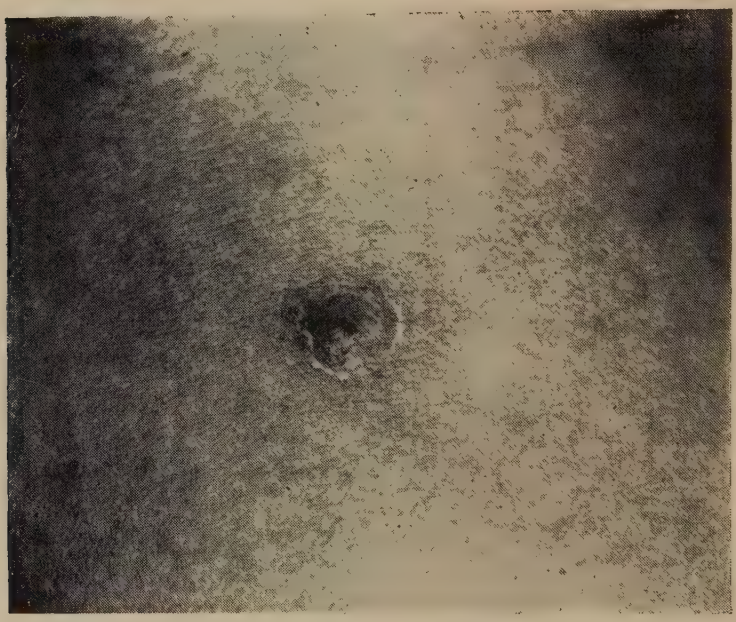
Nous avons pratiqué les injections le plus aseptiquement possible, afin qu'aucune cause inflammatoire ne vienne fausser les réactions.

L'injection doit être intradermique superficielle. On prendra comme critère d'une injection bien faite, la formation, au point d'inoculation, d'une papule présentant le phénomène de la « peau d'orange ».

L'aspect de la réaction est assez variable. Dans les 24 ou 48 heures, il apparaît très souvent, même dans les réactions franchement négatives, un érythème sans infiltration, siégeant au point d'injection et disparaissant vers le troisième jour. La lecture doit se faire le quatrième jour. Tenant compte du fait important qu'une réaction positive persiste toujours plus de 8 jours, la lecture des intradermo-réactions de tous nos sujets a été faite le quatrième et le huitième jours. Ceci nous a permis d'éliminer de fausses réactions positives.

La lecture de l'intradermo-réaction aux extraits tréponémiques ou spirochétiens n'est pas toujours facile à faire. Il est indispensable, pour une bonne interprétation des résultats, de comparer l'intradermo-réaction aux extraits de tré-

ponème ou de spirochète avec une intradermo-réaction témoin de contrôle.



Intradermo-réaction à la " Luétine " au 12e jour

Réaction négative. — Deux cas peuvent se présenter :

— ou bien rien ne se produit à l'endroit de l'injection,

— ou bien on note l'apparition, au point d'inoculation, d'un léger érythème, sans infiltration, qui disparaît au maximum vers le 6e ou 7e jour.

Certains sujets ont présenté une réaction positive à l'intradermo-réaction aux antigènes spécifiques et à l'injection intradermique de contrôle. Nous les avons considérés comme négatifs.

Réaction positive. — Au lieu d'injection apparaît une papule érythémateuse infiltrée, pouvant évoluer vers la vésiculation, avec liquide louche, ou vers la nécrose (nous en avons observé plusieurs cas).

Nous pensons qu'il faut considérer comme positive toute réaction présentant une simple rougeur, sans infiltration, à

Echelle des Notations

++++ Papule infiltrée de 20 mm de diamètre avec aréole et vésiculation.

+++ Papule nettement infiltrée de 10 mm. de diamètre avec aréole.

++ Papule nettement infiltrée de 5 à 10 mm. de diamètre sans aréole.

+ Petite Papule légèrement infiltrée de 3 à 5 mm. de diamètre.

± Nous y ajoutons la réaction présentant un simple érythème, sans infiltration mais exigeant les conditions décrites précédemment.

condition que cet érythème persiste plus de 8 jours et que l'injection intradermique témoin donne un résultat strictement négatif.

Evolution de la réaction dans le temps. — Le maximum d'intensité paraît se situer vers le 4e ou 5e jour. La réaction décroît lentement pour disparaître 15 jours à trois semaines plus tard.

Les divers auteurs (NOGUCHI, DEGOS, SIMERAY) ne constatent aucun retentissement sur l'état général. Pour notre part, nous avons enregistré, dans deux cas, une réaction locale intense, s'accompagnant d'une réaction générale importante, avec céphalées, courbatures et accès fébrile pendant 2 à 3 jours. Un de ces cas a même présenté une réaction focale : il s'agissait d'une malade ayant eu, en 1949, des lésions sclérogommeuses prétibiales et prémalléolaires. Quinze jours après l'intradermo-réaction à la « luétine », on a pu noter un ramollissement et un suintement des lésions cliniquement éteintes (Obs. n° 17.167).

Les sujets syphilitiques qui ont subi l'intradermo-réaction à la « luétine » avaient tous été traités au préalable ou étaient en cours de traitement. Il ne nous a pas été possible, malheureusement, de « tester » des malades non traités.

Nous avons emprunté l'échelle des notations à DEGOS (45), car elle nous paraît plus exacte que celle de NOGUCHI.

B) CHEZ L'ANIMAL.

Notre travail expérimental concernant l'étude des réactions cutanées dans la syphilis, a été effectué chez des lapins syphilisés, inoculés à des dates différentes (variant de 4 jours à 3 mois).

Nous avons fait, chez chaque animal, deux injections intradermiques : l'une avec des extraits tréponémiques (« luétine »), l'autre avec de l'eau physiologique formolée à 1 0/00 (injection témoin).

Nous avons injecté, avec le maximum d'asepsie, dans les flancs rasés de l'animal, 4/10e de cc de la suspension de tréponème.

La lecture des intradermo-réactions a été faite tous les jours. Nous avons pu suivre, ainsi, l'évolution des réactions.

CHAPITRE III

Résultats - Déductions

Les déductions que nous allons émettre dans ce chapitre ont été tirées de l'examen de 231 intradermo-réactions effectuées, depuis juillet 1955, chez l'homme syphilitique ou prétendu tel, et chez l'homme non syphilitique, malade ou sain. Les sujets d'étude nous ont été fournis par le Dispensaire de Vénéréologie de l'Hôtel-Dieu et par le Service de Dermatologie de M. le Professeur J. CHARPY.

Nous avons pratiqué chez tous les individus des injections intradermiques de « luétine » et de sérum physiologique formolé à un pour mille. En outre, nous avons fait simultanément, chez la plupart de nos sujets, des intradermo-réactions à l'Hémostyl (protéine non spécifique) et chez 38 d'entre eux des intradermo-réactions aux extraits de spirochètes récurrents.

L'INTRADERMO-REACTION A LA « LUETINE » CHEZ LES SUJETS SYPHILITIQUES ET NON SYPHILITIQUES

Pour donner à notre exposé une plus grande clarté, nous présenterons d'abord les résultats sous la forme d'un tableau général qui montrera le pourcentage de positivité des réactions cutanées à la « luétine » et à l'Hémostyl, suivant les formes cliniques de la syphilis.

Nous chercherons ensuite à déduire, de ces résultats, quelques notions intéressantes sur le plan pratique ; et nous citerons, pour justifier nos conclusions, les cas qui nous ont paru démonstratifs.

	Nombre de cas	RESULTATS					
		LUETINE			HEMOSTYL		
		+	—	% des +	+	—	% des +
Syphilis primaire	26	0	26	0 o/o	4	20	16,5o/o
Syphilis secondaire	32	0	32	0 o/ o	1	29	3,5 o/o
Syphilis tertiaire cutanéo-muqueuse	26	26	0	100 o/o	15	11	57 o/o
Syphilis cardio-vasculaire	6	6	0	100 o/o	2	4	33 o/o
Syphilis congénitale	9	9	0	100 o/o	4	3	57 o/o
Syphilis nerveuse	6	4 dont 1 douteux	2	66 o/o	1	5	20 o/o
Syphilis sérologique	33	16	17	48, 5o/o	13	10	56,5o/o
Syphilis ancienne (guérie)	7	7	0	100 o/o	1	5	16,5o/o
Syphilis primaire réinfectée	4	4	0	100 o/o	—	—	—
Sujets malades non-syphilitiques	18	0	18	0 o/o	4	14	22 o/o
Sujets sains	23	0	23	0 o/o	5	18	21,5o/o

Le groupe des sujets malades non syphilitiques comprenait :

Favus ..... 3 (dont 1 positif à la trichophytine, les autres non testés)

Dermo épidermite professionnelle (ciment) 1

Eczéma 5

Pellagre 2

Psoriasis 1

Lèpre lepromateuse .. 2

Lupus tuberculeux ... 2

Chancre mou 2

De l'examen des résultats, nous croyons pouvoir dégager les idées suivantes :

1° Spécificité absolue des extraits tréponémiques.

L'intradermo-réaction aux extraits tréponémiques s'est montrée strictement négative :

1° Chez tous les sujets malades non syphilitiques, dont la grande majorité présentait des affections dermatologiques.

2° Chez tous les sujets sains.

Inversement, les injections intradermiques au sérum de cheval, pratiquées parallèlement, nous ont montré qu'un sujet fortement positif aux extraits tréponémiques pouvait être négatif à l'Hémostyl. Ceci suffit à nous prouver que la « luétine » n'est pas un allergène banal révélant un état d'hypersensibilité de la peau du syphilitique tertiaire ou congénital.

Lorsqu'on examine les travaux des anciens auteurs, dont le pourcentage des réactions positives aux antigènes tréponémiques chez les sujets non syphilitiques est très élevé, on se rend compte volontiers que la « luétine » dont nous nous sommes servis représente un antigène bien supérieur : ce haut degré de spécificité, la « luétine » la doit à sa parfaite purification.

Il est évident que la spécificité absolue des extraits tréponémiques est une condition indispensable pour la valeur de tout ce qui découlera de nos observations.

2° Il y a discordance entre la « luétine » et une protéine non spécifique : l'Hémostyl.

Alors que l'intradermo-réaction à la « luétine » a donné 100 % de réactions positives dans la syphilis tertiaire cutanéo-muqueuse, nous avons enregistré, avec l'Hémostyl, 57 % de réactions positives seulement .

Nous avons observé, inversement, des réactions positives à l'Hémostyl chez des sujets sains ou dans la syphilis primaire et secondaire, alors que toutes les intradermo-réactions à la « luétine » ont été négatives.

Dans la syphilis nerveuse et sérologique, nous avons noté des réactions positives à la « luétine », alors que les injections intradermiques d'Hémostyl demeuraient négatives, et inversement.

Ainsi donc, ces faits combattent la théorie des hétéro-allergies et apportent des arguments supplémentaires pour démontrer la spécificité des extraits tréponémiques. Comme

l'a fait remarquer DEGOS (47), s'il existe dans la syphilis des hypersensibilités non spécifiques, celles-ci ne s'adaptent pas aux allergies spécifiques.

Il paraît donc risqué de vouloir dépister l'état d'allergie ou d'anergie d'un sujet syphilitique en s'adressant à des protéines banales. Cette pratique, utilisée en France et en Belgique par certains partisans du « protéino-diagnostic » et du « protéino-pronostic », aboutit forcément à des résultats erronés qui doivent la faire condamner.

3° La répétition des injections intradermiques de « luétine » crée rapidement une positivation de la réaction.

Nous avons pratiqué, chez dix sujets strictement négatifs à l'intradermo-réaction à la « luétine » et appartenant au stade primaire ou secondaire de la maladie, une deuxième injection intradermique d'extraits tréponémiques, deux mois environ après la première. Nous avons observé chez neuf d'entre eux une positivation de leurs réactions cutanées. Ces sujets avaient été intensément traités, leur sérologie s'était négativée ; ils n'ont présenté aucun symptôme dans le laps de temps séparant les deux intradermo-réactions. Il ne peut donc s'agir d'une évolution de la maladie et d'un passage au tertiarisme.

Il est certain que ce fait constitue un grand inconvénient pour la méthode et il faudrait s'assurer, avant de pratiquer une intradermo-réaction, que le sujet n'a pas reçu antérieurement d'injection intradermique de « luétine », sous peine d'obtenir des résultats erronés.

Sur le plan théorique, cette observation offre également un certain intérêt : nous avons créé, par une seule injection intradermique, une sensibilisation de la peau du syphilitique anergique.

4° Il n'y a pas de parallélisme nécessaire entre les réactions sérologiques classiques, le test de Nelson et l'intradermo-réaction à la « luétine ».

La plupart des intradermo-réactions à la « luétine » a été effectuée chez des sujets dont le test de Nelson était connu. Si nous avons observé, dans la grande majorité des cas, une concordance parfaite, il n'en est pas moins vrai que nous avons enregistré des cas où le test de Nelson s'est montré positif et la réaction à la « luétine » négative, et inversement. Les divergences ont été encore plus importantes entre la sérologie classique et l'intradermo-réaction à la « luétine ».

Ces discordances s'expliquent d'ailleurs aisément par le

fait même qu'il s'agit de réactions bien différentes les unes des autres. L'intradermo-réaction à la « luétine » est une « réaction d'allergie et elle n'est que cela ». Indradermo-réaction et sérologie ne s'opposent nullement, mais se complètent, apportant ainsi plus de poids dans une discussion diagnostique.

	Nombre de cas	I. D. R. à luétine % de positivité	Sérologie classique % de positivité	Test de Nelson % de positivité
Syphilis primaire	26	0 o/o	3,8 o/o	0 o/o
Syphilis secondaire	32	0 o/o	18,7 o/o	37,5 o/o
Syphilis tertiaire cutanéo muqueuse	26	100 o/o	42 o/o	57,5 o/o
Syphilis cardio-vasculaire	6	100 o/o	16,5 o/o	83 o/o
Syphilis congénitale	9	100 o/o	77,5 o/o	66 o/o

(1) Nous rappelons que ces pourcentages de positivité de la sérologie sont établis d'après les résultats de laboratoire datant du moment où l'intradermo-réaction à la « luétine » a été effectuée. Or, tous les sujets « testés » étaient soit traités, soit en cours de traitement. Ceci nous explique le faible pourcentage de résultats sérologiques positifs dans des affections secondaires et tertiaires. Ce tableau n'a d'autre but que de montrer les discordances qui existent entre les réponses de l'intradermo-réaction à la « luétine » et celles de la sérologie.

Ces divergences avaient d'ailleurs été notées par NICOLAS, FAVRE, GAUTIER, CHARLET (Lyon Médical, 1910), par DEGOS (Bull. Soc. Derm. Syph., 1941), et par SIMERAY (Thèse doctorat en Médecine, Lyon, 1953).

Nous citons deux observations montrant la défaillance, dans certains cas, de la sérologie classique et du test de Nelson, et la sensibilité de la réaction cutanée à la « luétine ».

OBSERVATION N° 17.749. — *M. B. K... Dispensaire antivénérien de l'Hôtel-Dieu.*

— Sujet envoyé par le Service d'O.R.L. de l'Hôtel-Dieu pour perforation du voile du palais ayant tous les caractères cliniques d'une lésion syphilitique tertiaire.

— Sérologie classique pratiquée à plusieurs reprises = s'est

toujours montrée négative, à l'exception d'un Kline + (1 fois) et d'un Kahn douteux.

— Test de Nelson négatif (I.S. 7 %).

— N'a jamais reçu antérieurement de traitement spécifique.

— I.D.R. à la « luétine » se montre fortement positive + + + + alors que l'I.D.R. témoin et l'I.D.R. à l'hémostyl sont strictement négatives.

Le sujet est mis au traitement spécifique.

Nous n'avons malheureusement pas assez de recul pour juger définitivement ce cas, mais il nous semble que la clinique et l'intradermo-réaction à la « luétine » plaidant en faveur d'une infection spécifique, cela doit suffire pour poser le diagnostic de syphilis et conclure à la défaillance de la sérologie dans le cas présent. La rigoureuse spécificité de la « luétine » et les résultats obtenus dans nos recherches statistiques nous y autorisent.

OBSERVATION N° 8.023. — *Mme I. Th... Dispensaire de Vénéréologie de l'Hôtel-Dieu.*

A présenté en 1932 une syphilis tertiaire cutanée du dos.

La sérologie classique s'est toujours montrée négative (sauf une légère positivité de la réaction de Hecht).

La malade est mise au traitement d'après l'aspect clinique des lésions et les antécédents (Roséole ? — mari fortement positif) — Le traitement spécifique guérit les lésions cutanées.

Test de Nelson pratiqué = strictement négatifs (I.S. 0 %).

I.D.R. à la « luétine » = fortement positive + + alors que l'injection intradermique témoin et la réaction à l'hémostyl ont été négatives.

Cette observation paraît intéressante à plusieurs titres ; elle montre la sensibilité du test cutané aux antigènes tréponémiques et la défaillance possible de la sérologie ; elle prouve aussi que la réaction cutanée à la « luétine » n'est pas influencée par le traitement ni par les années (plus de 20 ans après l'accident tertiaire) et constitue, par conséquent, un excellent test de diagnostic rétrospectif.

5° La réaction cutanée à la « luétine » persiste très longtemps et ne s'atténue pas, malgré le traitement.

L'observation précédente (n° 8.023) nous fournit un exemple de la persistance de l'allergie cutanée spécifique, malgré le traitement. Nous avons réuni d'ailleurs plusieurs observations de ce genre (n° 9.220 - n° 16.949 - n° 11.832 - n° 8.051 - n° 13.349). Dans tous ces cas, l'intradermo-réaction s'est montrée franchement positive, alors que la sérologie classique et le test de Nelson étaient négatifs. Nous voyons

l'intérêt d'une telle constatation dans le diagnostic rétrospectif d'une syphilis chez un sujet dont on a perdu toute notion d'antécédents et dont la sérologie est négative. Nous avons noté que toutes les réactions cutanées positives obtenues chez ces sujets l'ont été d'une façon intense (+++).

OBSERVATION N° 16.949. — *M. C. P... Dispensaire de Vénéréologie de l'Hôtel-Dieu.*

Gomme du tibia gauche en 1907. Sérologie à l'époque fortement positive.

— Traitement intensif.

— 1955, sérologie négative.

— I.D.R. à la luétine +++

La réaction cutanée à la « luétine » a persisté, jusque-là, une cinquantaine d'années, malgré un traitement intense.

6° L'intradermo-réaction s'est révélée négative dans la syphilis primaire et secondaire.

a) Syphilis primaire :

Dans 26 cas de syphilis primaire, dont certains présentaient une sérologie classique positive, mais tous un test de Nelson négatif, la réaction cutanée à la « luétine » s'est montrée négative.

Nous pouvons donc envisager les possibilités d'une telle méthode pour affirmer ou infirmer un diagnostic de chancre syphilitique chez un sujet dont la sérologie est positive et la recherche du tréponème à l'ultra-microscope négative ou difficile. Une intradermo-réaction positive s'érige alors contre un diagnostic de syphilis primaire. Si l'intradermo-réaction est négative, on peut émettre avec certitude le diagnostic de syphilis primaire. Le test de Nelson peut jouer, dans ces cas-là, le même rôle que la réaction cutanée à l'antigène tréponémique ; mais sa pratique est plus longue et plus complexe.

Nous pouvons aussi imaginer le cas d'un malade suspect de chancre syphilitique : si l'intradermo-réaction est positive, le diagnostic de chancre doit être éliminé, que la sérologie soit positive ou négative.

Nous regrettons de ne pouvoir présenter d'observations pouvant servir de preuves à ces remarques.

b) Syphilis secondaire :

Sur 32 cas de syphilis secondaire, nous avons obtenu 32 réactions négatives.

Le virage de l'intradermo-réaction se situe à la période secondo-tertiaire.

7° L'intradermo-réaction a été positive dans tous les cas de syphilis tertiaire cutanéo-muqueuse et cardiovasculaire.

a) Syphilis tertiaire cutanéo-muqueuse :

Sur 26 cas de syphilis tertiaire cutanéo-muqueuse, nous avons obtenu 26 réactions positives.

Le simple examen de ces résultats permet d'entrevoir l'intérêt diagnostique d'une telle méthode dans la syphilis tertiaire cutanéo-muqueuse :

— par sa positivité, elle autorise à porter le diagnostic de syphilis tertiaire cutanée, même chez un sujet dont la sérologie est négative (observations n° 17.749 - n° 8.023) ;

— par sa négativité, elle permet d'éliminer du cadre des gommes spécifiques certaines lésions cutanées suspectes, lorsqu'elles surviennent chez un syphilitique à sérologie positive. DEGOS (46) rapporte, à ce propos, d'intéressantes observations de sujets, anciens syphilitiques, qui présentaient des lésions ulcératives du gland ou de la langue et dont la sérologie était positive.

La réaction à la « luétine », négative, a conduit à pratiquer une biopsie qui a fait le diagnostic d'épithélioma.

b) Syphilis cardio-vasculaire :

Dans 6 cas de syphilis cardio-vasculaires, nous avons obtenu 100 % de réactions positives à la « luétine » et 33 % de réactions positives à l'Hémostyl. Les injections témoins sont demeurées strictement négatives.

L'intradermo-réaction nous a permis de poser le diagnostic de syphilis cardiaque chez des sujets suspects dont la sérologie était négative :

OBSERVATION N° 869. — *M. R....*

— Sérologie classique négative.

— Nelson négatif.

— I.D.R. à la « luétine » +++

— I.D.R. aux extraits spirochétiens —

— I.D.R. à l'hémostyl +++

— I.D.R. témoin —

Nous affirmons alors le diagnostic d'aortite spécifique.

Un deuxième Nelson pratiqué se révèle positif (I.S. 47 %).

Peut-on, grâce à une intradermo-réaction à la « luétine » éliminer un diagnostic de syphilis cardio-vasculaire ? Bien que notre statistique des syphilis cardio-vasculaires ne soit pas fournie et que notre appréciation manque un peu de recul, nous estimons pouvoir répondre à cette question par l'affirmative.

OBSERVATION N° 10.436. — *Service de Vénéréologie de l'Hôtel-Dieu.*

Sujet présentant des signes cliniques d'aortite.

Antécédents : chancre en 1936. La sérologie faite à cette époque était fortement positive.

Diagnostic : Aortite spécifique ?

I.D.R. à la luétine se montre strictement négative. I.D.R. témoin négative — I.D.R. à l'hémostyl positive — Le diagnostic d'aortite spécifique est éliminé.

La sérologie est, dans ce cas, en accord avec l'I.D.R. à la luétine. (B.W. négatif — Test de Nelson négatif).

8° L'intradermo-réaction s'est montrée positive dans tous les cas de syphilis congénitale.

Sur 9 cas de syphilis congénitale, nous avons enregistré 9 réactions positives. Nous avons surtout « testé » des syphilis congénitales tardives et principalement des kératites interstitielles : chez presque tous, la sérologie classique était positive à des degrés divers ; le test de Nelson était, soit positif, soit négatif.

Nous avons également « testé » plusieurs enfants (âgés de quelques mois à 3 ou 4 ans), issus de mères syphilitiques dont le test de Nelson était nettement positif et qui avaient été traitées pendant leur grossesse de façon correcte. Ces enfants ne présentaient aucun signe clinique de syphilis congénitale ; la sérologie classique était négative, mais le test de Nelson nettement positif (90 % à 100 %). Fallait-il porter le diagnostic de syphilis congénitale ? Chez tous, l'intradermo-réaction à la « luétine » s'est montrée strictement négative. L'injection intradermique témoin a été, dans tous les cas, également négative. L'intradermo-réaction à l'Hémostyl s'est révélée tantôt positive, tantôt négative. Nous en avons conclu que ces jeunes êtres, issus de parents syphilitiques traités et ne présentant aucun symptôme de spécificité, ne pouvaient être considérés comme des syphilitiques congénitaux, malgré un test de Nelson nettement positif. La positivité de ce test s'expliquerait donc par le passage, par voie transplacentaire, des immobilisines maternelles, sans pour cela que le fœtus ait été contaminé par le tréponème. Dans la syphilis congénitale du nouveau-né, la sérologie classique prend le pas sur le test de Nelson, ce que nous savions déjà. Cependant, nous avons noté que certains enfants pouvaient présenter une réaction de Bordet Wassermann positive, sans que l'on puisse relever chez eux le moindre symptôme de spécificité. L'intradermo-réaction s'est révélée, dans ces cas, négative. Y aurait-il simplement passage des réagines maternelles, responsables de la positivité de la sérologie classique ?

De ces constatations, que nous croyons pleines d'intérêt, découlent d'importantes sanctions diagnostiques et thérapeutiques. C'est pourquoi nous avons pensé qu'elles méritaient grandement d'être soulignées.

Intensité des réactions dans les différents stades de la syphilis tertiaire et congénitale.

	+		++		+++		++++	
	Nombre de réactions	%	Nombre de réactions	%	Nombre de réactions	%	Nombre de réactions	%
Syphilis tertiaire cutanéo muqueuse	3	11,5 %	9	34,5 %	9	34,5 %	5	19,5 %
Syphilis cardio-vasculaire	1 léger	16,5 %	5	83,5 %	0	0 %	0	0 %
Syphilis congénitale	4	44,5 %	1	1 %	3	33,5 %	1	11 %

Nous pouvons constater, après l'examen du tableau précédent, que les réactions les plus intenses paraissent se situer dans le cadre de la syphilis tertiaire cutanéo-muqueuse et dans celui de la syphilis congénitale. Dans ce dernier cadre, ce sont les kératites interstitielles qui ont donné le maximum d'intensité des réactions.

9° L'intradermo-réaction dans la syphilis nerveuse a donné des résultats inconstants.

Il nous a été difficile de trouver un nombre important de syphilitiques nerveux. Les résultats que nous avons obtenus ne portent que sur six cas. Aussi est-il délicat d'en tirer des conclusions valables, d'autant plus que les recherches effectuées dans ce domaine par divers auteurs se sont souvent montrées contradictoires.

Sur 6 syphilitiques nerveux, nous avons enregistré 4 intradermo-réactions positives et 2 intradermo-réactions négatives. Parmi ces 6 sujets, nous trouvons :

— **3 cas de tabès** : 2 ont été positifs à l'intradermo-réaction à la « luétine ». Ils avaient une sérologie négative dans le sang et une réaction de B.W. positive dans le liquide céphalo-rachidien.

1 cas a présenté une réaction cutanée négative à la « luétine ». La sérologie classique et le test de Nelson étaient nettement positif.

— **2 cas de P.G.** : 1 a présenté une réaction cutanée à la « luétine » négative. La sérologie classique était douteuse dans le sang et la réaction de Bordet Wassermann positive dans le liquide céphalo-rachidien.

L'autre cas de P.G. a présenté une intradermo-réaction positive à la « luétine ». Le test de Nelson et la sérologie classique étaient négatifs.

1 cas d'hémiplégie. L'intradermo-réaction a été positive, la sérologie classique aussi.

DEGOS avait enregistré, dans ses statistiques, 50 % de réactions positives.

La théorie de DUJARDIN parlait d'un état d'anergie dans le tabès et la P. G. S'il existe une anergie dans la syphilis nerveuse, elle ne peut être que relative.

La réaction cutanée dans la syphilis nerveuse ne peut donc avoir aucune valeur diagnostique.

10° Inconstance de la réaction dans la syphilis sérologique.

Nous avons pu trouver un nombre considérable de syphilis sérologiques (sans accident). Nous avons pratiqué 33 intradermo-réactions : les résultats ont été inconstants : 16 réactions positives, 17 réactions négatives.

Nous avons constaté que le test de Nelson était très fréquemment positif dans les 16 cas.

Quelle peut être la signification d'une réaction cutanée à la « luétine » dans le domaine de la syphilis sérologique ? Une intradermo-réaction positive est-elle la signification d'une syphilis tertiaire latente ? Nous ne résoudrons pas ces questions, manquant de recul pour juger de telles hypothèses.

Les syphilitiques sérologiques, dont la mère présente un test de Nelson positif, qui ne manifestent aucun accident et chez lesquels l'intradermo-réaction est négative, ne sont-ils pas l'équivalent de ces pseudo-syphilitiques congénitaux dont nous avons parlé plus haut ? Ne s'agit-il pas simplement, chez eux, d'un passage des immobilisines maternelles ?

11° Dans la syphilis primaire réinfectée, le test cutané à la « luétine » s'est constamment montré positif.

Dans 5 cas de syphilis primaire réinfectée, nous avons enregistré 5 réactions positives. Les intradermo-réactions à l'Hémostyl, que nous avons pratiquées sur 4 d'entre eux, ont été négatives.

L'intensité de la réaction a cependant été très faible ; nous avons enregistré, tout au plus, un léger érythème infiltré.

12° La race et le sexe ne paraissent avoir aucune influence sur la réaction.

Nous avons pratiqué des réactions cutanées à la « luétine » chez 8 sujets noirs. Les réactions, lorsqu'elles ont été positives, ont eu la même intensité que chez l'homme de couleur blanche. Cependant, la lecture est rendue plus difficile à cause de la couleur même de la peau : elle doit se faire plus par le palper (pour sentir l'infiltration) que par la vue.

Certains auteurs (AMBLER en particulier) avaient prétendu que les réactions étaient plus intenses chez l'homme que chez la femme. Nous pensons, d'après notre statistique, que le sexe n'a aucune influence sur l'aspect d'une réaction cutanée.

Il aurait été intéressant de préciser la nature chimique de la fraction tréponémique responsable de la réaction cutanée spécifique. Malheureusement, le peu de temps dont nous disposions ne nous a pas permis cette identification.

GATE, THIVOLET, SIMERAY et ROLLAND (78) ont essayé de préciser la fraction chimique déterminante, en isolant les divers constituants par une trentaine de congélations et de décongélations successives. Dans des premiers travaux, d'un intérêt certain, ils montrent que la fraction protidique du réactogène, plus que les fractions lipoïdique et polysaccharidique, paraît responsable de cette réaction. De tels travaux mériteraient une étude plus poussée.

Antigéne	Syphilis primaire				Syphilis secondaire				Syphilis tertiaire cutan. muq.			
	Nombre de cas	+	—	% des +	Nombre de cas	+	—	% des+	Nombre de cas	+	—	% des +
Luéitne de Noguchi	9	1	8	11 o/o	12	2	10	16,5 o/o	20	19	1	95 o/o
Syphiline de Nicolas-Favre	5	3	2	60 o o	33	27	6	81.5 o/o	10	10	0	100o o
Extraits de suspension de tréponèmes	26	0	26	0 o/o	32	0	32	0 o/o	26	26	0	100o/o

Antigéne	Syphilis viscerale				Syphilis congénitale				Sujets non syphilitiques			
	Nombre de cas	+	—	% des +	Nombre de cas	+	—	% des —	Nombre de cas	—	—	% des
Luétine de Noguchi	13	12	1	92 o/o	23	22	1	95, 5o/o	—	—	—	20 o/o
Syphiline de Nicolas-Favre	—	—	—	—	1	1		100o/o	—	—	—	—
Extraits de suspensions de tréponémes	6	6	0	100o/o	9	9	0	100o/o	41	0	41	100o/o

Tableau destiné à montrer la supériorité de la « luétine » (extrait de suspension de tréponème) sur la « luétine » de Noguchi et la « Syphyline » de Nicolas-Favre

RESULTATS OBTENUS AVEC L'ANTIGENE SPIROCHETIEN INTRADERMO-REACTION AUX EXTRAITS DE SPIROCHETES RECURRENTS

Nous avons effectué 32 intradermo-réactions aux extraits de spirochètes récurrents (Borrelia hispanica - Souche Langeron). Les résultats sont les suivants :

	Nombre de cas	+	—	o/o des +	o/o des + avec la « luétine »
Syphilis primaire	3	0	3	0 o/o	0 o/o
Syphilis secondaire	5	0	5	0 o/o	0 o/o
Syphilis tertiaire cutanéo-muqueuse	9	5	4	55,5 o/o	100 o/o
Syphilis cardio-vasculaire	2	1	1	50 o/o	100 o/o
Syphilis congénitale	1	1	0	100 o/o	100 o/o
Syphilis nerveuse	1	1	0	100 o/o	20 o/o
Syphilis sérologique	5	1	4	20 o/o	56,5 o/o
Non syphilitiques (malades ou sujets sains)	6	0	6	0 o/o	0 o/o

Si les réactions cutanées à la « luétine » et celles aux extraits spirochétiens se sont accordées dans les cas de syphilis primaire et secondaire, des divergences entre les deux réactions ont apparu dans la syphilis tertiaire cutanéo-muqueuse et cardio-vasculaire. Nous avons noté également que, dans ces deux derniers stades de la syphilis, il y avait dissociation entre les réactions à l'Hémostyl et celles aux extraits spirochétiens.

Malheureusement, nous n'avons pu réunir, dans les autres stades de la maladie, qu'un très petit nombre de cas, ce qui ne peut permettre aucune conclusion valable.

Nous pensons donc que le test cutané aux extraits de spirochètes récurrents ne présente pas d'intérêt diagnostic dans la syphilis. Il ne peut se substituer à la réaction à la « luétine ». Cette expérimentation clinique a cependant offert un intérêt théorique qui doit s'inscrire dans le domaine de l'allergie croisée.

CHAPITRE IV

RESULTATS EXPERIMENTAUX

Sur 13 lapins inoculés à des périodes différentes, allant de 4 jours à 3 mois, nous n'avons obtenu que 3 réactions positives à la « luétine ». Encore nous faut-il signaler que ces réactions positives furent d'une faible intensité et de courte durée (au maximum 5 jours).

Toutes les injections intradermiques témoins, pratiquées parallèlement, furent négatives.

Il nous a paru n'y avoir aucune relation entre la positivité d'une intradermo-réaction à la « luétine » et l'époque de la maladie.

Les résultats obtenus chez le lapin sont donc moins nets que chez l'homme et nous ne pouvons en tirer aucune conclusion. Cette imperfection et cette discordance des résultats se retrouvent d'ailleurs dans les travaux de MARSHAK et ROTHMANN, et dans ceux de SIMERAY.

Nous pouvons peut-être expliquer cette non concordance des résultats par la dissemblance des propriétés réactionnelles de la peau du lapin et de la peau humaine. « L'infection syphilitique ne parviendrait pas à sensibiliser la peau du lapin »

Nous reproduisons, ci-contre, sous forme de tableau les résultats de notre expérimentation et l'apparition des lésions en fonction des jours.

	Date d'inocul.	Date de I.D.R.	2e J.	3e J.	4e J.	5e J.	6e J.	Résultats
No. 326	1er Août	2 Nov.	R.A.S. (1)	Léger Erythème	Erythème disparu	R.A.S.	R.A.S.	—
No. 326bis	1er Août	id.	R.A.S.	R.A.S.	R.A,S.	R.A.S.	R.A.S.	—
No. 335	6 Sept.	id.	Léger Erythème	Léger Erythème	Erythème disparu	R,A.S.	R.A.S.	—
No. 335bis	6 Sept.	id.	Léger Erythème	Erythème disparu	R.A.S.	R.A.S.	R.A.S.	—
No. 336	6 Sept.	id.	Petite Papule Erythémateuse	Papule 1/4 cm.	Papule 1/4 cm.	Papule 1/4 cm.	R.A.S.	+
No. 336bis	6 Sept.	id.	Petite Papule	Papule disparue	R.A.S.	R.A.S.	R,A.S.	—
No. 338	11 Sept.	id.	Léger Erythème	Erythème disparu	R.A.S.	R.A.S.	R.A.S.	—
No. 341	30 Sept.	id.	Léger Erythème	Léger Erythème	Apparition d'une Papule	Papule 1/4 cm.	Papule s'atténue	+
No. 347	18 Oct.	id.	R.A.S.	Léger Erythème	Papule infiltréé	Papule infiltrée	R.A.S.	+
No. 348	27 Oct.	id.	Léger Erythème	Illisible (poils)	Illisible	Illisible	Illisible	?
No. 349	27 Oct.	id.	R.A.S.	R.A.S.	R.A.S.	R.A.S.	R.A.S.	—
No. 350	29 Oct.	id.	R.A.S.	R.A.S.	R.A.S.	R.A.S.	R.A.S.	—
No. 351	29 Oct.	id.	R.A.S.	R.A.S.	R.A.S.	R.A.S.	R.A.S	—

(1) R.A.S. = Rien à Signaler

CHAPITRE V

Essai de Sensibilisation à la "Luétine" par voie percutanée

Ce travail expérimental, effectué dans les laboratoires du Service de Dermatologie de l'Hôtel-Dieu, nous a été inspiré par M. le Professeur CHARPY, que nous tenons à remercier, ici, pour la bienveillance qu'il a bien voulu nous témoigner en maintes occasions.

L'idée directrice de cette expérimentation était d'essayer de créer, par applications quotidiennes de « luétine » sur la peau rasée du cobaye, une sensibilisation cutanée à l'antigène spécifique et, éventuellement, une positivation de la sérologie classique : B.W., Hecht, Kline.

Dans un premier paragraphe, nous exposerons la technique de sensibilisation puis, dans un deuxième alinéa, les résultats acquis.

I. — TECHNIQUE.

1° Matériel. — L'antigène est constitué par un mélange à parties égales de « luétine » et d'huile de vaseline ; l'excipient permet le passage des extraits tréponémiques à travers la peau du cobaye.

Notre expérimentation a porté sur 11 cobayes, mais 4 sont morts en cours d'expérience.

2° Expérience :

a) Dans un premier temps, nous avons appliqué, pendant 24 heures, un tampon imbibé d'une solution de soude à 1 %,

sur un territoire de peau rasée de 2 cm × 2 cm environ. Ceci, dans le but de créer une irritation cutanée.

b) Puis, à partir du 2e jour, nous avons effectué, « in situ », des applications du mélange antigénique répétées chaque jour pendant 20 jours. La « luétine » utilisée pour cette sensibilisation n'avait pas été purifiée ; elle contenait des débris tissulaires (testiculaires) et de l'hémoglobine. Nous aurions dû observer, en principe, à cette date limite de 20 jours, si l'on se réfère aux autres travaux de sensibilisation par des antigènes divers, une dermite eczématiforme au lieu d'application du complexe luétine - excipient. Nous avons observé, tout au plus, un léger érythème.

c) Après un délai minimum de 3 semaines, nous avons « testé » nos sujets par percuti-réaction, puis par intradermo-réaction, avec une « luétine » très purifiée. Nous avons pratiqué, parallèlement, une injection intradermique témoin.

d) Deux mois et demi après l'essai de sensibilisation, nous avons prélevé, par ponction cardiaque, quelques cc de sang chez tous les cobayes, afin d'effectuer un contrôle sérologique classique.

II. — RESULTATS - DEDUCTIONS.

Quatre cobayes étant morts en cours d'expérience, nos tests de contrôle n'ont porté que sur sept sujets.

Nous avons « testé » la sensibilisation par deux procédés :

1° Percuti-réaction : sur sept cobayes, 0 réaction positive.

2° Intradermo-réaction : sur six cobayes (tous déjà testés par percuti-réaction), nous avons enregistré trois réactions positives ; mais elles ne le furent que légèrement, quoique nettement. Les injections- intradermiques témoins, faites avec de l'eau physiologique formolée à 1 0/00, furent strictement négatives. Les réactions positives ont apparu 48 heures après l'injection intradermique. Elles se manifestèrent par un érythème infiltré qui dura 4 à 5 jours.

Pour plus de précision, et au risque de rendre cet exposé aride, nous montrerons les résultats obtenus dans une série de tableaux.

COBAYE N° 1

Irritation cutanée				Application de Luétine		Tests de contrôle (cutanés et sérologique)					
Date	Irritant	Durée	Résultats	Date	Résultats	Date	P. C. R (2)	I. D. R. (3)	Sérologie		
19-7 1955	Nao H 1 o/o	24 H.	R.A.S.	20-7 1955	R.A.S. (1)	24-9 1955	—		BW.	H	K
				.....							
				.....		5-11 1955	.....	—	—	—	—
				.....	R.A.S.		.....	.....			
				.....							
				.....							
				8-8 1955	Léger Erythème						

(1) R.A.S = Rien à signaler (2) P.C.R = Percuti-réaction (3) I.D.R. = Intradermo réaction

COBAYE N° 3

Irritation cutanée				Application de Luétine		Tests de Contrôle (cutanés et sérologiques)					
Date	Irritant	Durée	Résultats	Date	Résultats	Date	P.C.R.	I.D.R.	Sérologie		
									BW	H	K
19-7-1955	Nao H à 1 o/o	24 H.	R. A. S.	20-7-1955	R. A. S.						
				.....	R. A. S.	23-9-1955		—			
				.. ..							
				28-7-1955	Léger Erythème						
				29-7-1955	—d°—						
				30-7-1955	—d°—	27-9-1955	—				
				.....	R. A. S.						
				.....							
				8-8-1955	Léger Erythème	8-11-1955			—	—	—

COBAYE N° 4

Irritation cutanée				Application de Luétine		Tests de Contrôle (cutanés et sérologiques)					
Date	Irritant	Durée	Résulta's	Date	Résultats	Date	P.C.R.	I.D.R.	Sérologie		
									BW	H	K
19-7-1955	Nao H à 1 o/o	24 H.	R. A. S.	20-7-1955	R. A. S.	27-9-1955	—				
				... .							
				.....	R. A. S.						
						8-11-1955			—	—	—
				8-8-1955	Erythème						

COBAYE N° 6

Irritation cutanée				Application de Luétine		Tests de contrôle (cutanés et sérologique)					
Date	Irritant	Durée	Résultats	Date	Résultats	Date	P.C.R.	I.D.R.	Sérologie		
									BW	H	K
19-7-1955	Na OH à 1 o/o	24 h.	R. A. S.	20-7-1955	Erosion cutanée dûe au rasoir	29-9-1955	—				
				21-7-1955	Formation d'une croûte	5-11-1955		—			
				.....	id.	8-11-1955			—	—	—
				27-7-1955	Chute de la croûte						
				.....	R.A.S.						
				.....							
				8-8-1955	R.A.S.						

COBAYE N° 7

Irritation cutanée				Application ée Luétine		Tests de contrôle (cutanés et sérologique					
Date	Irritant	Durée	Résultats	Date	Résultats	Date	P.C.R.	I.D.R.	Sérologie		
									BW	H	K
19-7-1955	Na OH à 1 o/o	24 h	R. A. S.	20-7-1955	Légère irritation cutanée dûe au rasoir	27-9-1955	—				
				21-7-1955	Formation d'une croûte	5-11-1955		+			
				.....	id.	8-11-1955			—	—	—
				27-7-1955	Chûte de la croûte						
				.....	R.A.S.						
				8-8-1955	R.A.S.						

Irritation cutanée				Application de Luétine		Tests de contrôle (cutanés et sérologiuee)					
Date	Irritant	Durée	Résultats	Date	Résultats	Date	P.C.R.	I.D.R.	Sérologie		
									BW	H	K
19-7-1955	Na OH à 1 o/o	24 h.	R. A. S.	20-7-1955	Erosion cutanée dûe au rasoir	24-9-1955	—				
				21-7-1955	Presence d'une croûte	5-11-1955		+			
				.....							
				.....		8-11-1955			—	—	—
				31-7-1955	Chute de la croûte						
				.....							
				.....							
				8-8-1955	Erythème						

COBAYE N° 9 - mort en cours d'expérience.

COBAYE N° 10

Irritation cutanée				Application de Luétine		Tests de contrôle (cutanés et sérologique)					
Date	Irritant	Durée	Résultats	Date	Résultats	Date	P.C.R.	I.D.R.	Sérologie		
									BW	H	K
19-7-1955	Na OH à 1 o/o	24 h.	R. A. S.	20-7-1955	R.A.S.	24-9-1955	—				
				21-7-1955	Lésions de grattage	5-11-1955		+			
				.... ..							
				.....		8-11-1955			—	—	—
				31-7-1955	Cicatrisation des lésions						
				.....							
				.....							
				.....							
				8-8-1955	Leger Erythème						

COBAYE N° 11 - mort en cours d'expérience

Si nos résultats n'ont pas été très nets ni convaincants, ils nous ont cependant montré qu'on pouvait espérer une sensibilisation par voie percutanée. Comment expliquer l'imperfection de notre expérimentation ? Il est vraisemblable que nous devons en trouver la raison dans le manque de concentration du produit antigénique. Peut-être aussi, les débris testiculaires contenus dans la « luétine » non purifiée agissent-ils comme principes inhibiteurs ?

La « luétine » que nous avons utilisée contenait environ 40 tréponèmes par champ ultra-microscopique. La concentration d'un tel produit se chiffrant en nombre de corps tréponémiques, il serait indispensable, pour les deux raisons indiquées plus haut, d'utiliser une « luétine » purifiée dont la teneur en corps tréponémiques est bien supérieure (70 à 100/champ). Ainsi arriverions-nous peut-être à des résultats positifs. C'est une question de tâtonnement.

La sérologie classique s'est montrée, chez tous les sujets, négative. Elle a été pratiquée trois mois après l'expérience de sensibilisation. Mais il serait également intéressant, en se plaçant dans les conditions meilleures précitées, de faire un test de Nelson.

Il est regrettable que le temps dont nous disposions ne nous ait pas permis de recommencer ces expériences. Nous souhaitons cependant qu'elles soient poursuivies.

Conclusions

Le laboratoire et la clinique mettent actuellement à notre disposition, pour le diagnostic de la syphilis, une méthode simple, sensible et spécifique : l'intradermo-réaction aux extraits de tréponèmes.

De notre étude clinique et expérimentale, nous avons pu dégager les points suivants :

— Les extraits de tréponèmes que nous avons utilisés se sont montrés d'une rigoureuse spécificité.

— La réaction a été négative dans la syphilis primaire et secondaire.

— Elle a été positive, de façon constante, dans la syphilis tertiaire cutanéo-muqueuse et cardio-vasculaire.

— Dans la syphilis congénitale, elle s'est révélée constamment positive : fait particulièrement intéressant, sa négativité nous a permis d'éliminer de façon certaine une atteinte spécifique chez des enfants issus de mère syphilitique avec test de Nelson positif, et présentant eux-mêmes une sérologie classique négative mais un test de Nelson positif. Il paraît donc exister un passage, par voie transplacentaire, des immobilisines de la mère, responsables de la positivité du test de Nelson chez l'enfant.

— Dans la syphilis nerveuse, l'intradermo-réaction s'est montrée inconstante, avec cependant un pourcentage très élevé de résultats positifs. Nous avons enregistré, dans ce domaine, des résultats légèrement différents de ceux obtenus par de nombreux auteurs.

— La réaction s'est également montrée inconstante dans la syphilis sérologique.

— L'intradermo-réaction à la « luétine » présente un grand intérêt pour le diagnostic rétrospectif. Elle persiste, en effet, très longtemps, malgré le traitement, alors que les réactions sérologiques classiques et parfois même le test de Nelson sont négatifs.

— La répétition des injections intradermiques de « luétine crée une positivation de la réaction, ce qui constitue une cause d'erreur pour le dépistage ultérieur de l'allergie spécifique.

— Le sexe et la race ne paraissent avoir aucune influence sur la réaction.

— L'intradermo-réaction aux extraits de spirochètes récurrents a été positive dans quelques cas de syphilis tertiaire et congénitale. Mais, s'il y a eu concordance entre la réaction à la « luétine » et la réaction aux extraits spirochétiens dans la syphilis primaire et secondaire, des divergences ont apparu dans la syphilis tertiaire, où la réaction aux extraits spirochétiens ne s'est pas toujours montrée positive. Il existe une certaine parenté antigénique entre les tréponèmes Nichols et les Borrelia hispanica, mais celle-ci est peu étroite.

— Dans la syphilis expérimentale du lapin, l'étude de l'intradermo-réaction à la « luétine » nous a donné des résultats imprécis dont il est difficile de tirer des conclusions.

La réaction à la « luétine » ne mérite donc plus le discrédit qui s'était abattu sur elle depuis plusieurs années. Mais il ne faut pas essayer de lui donner des propriétés qu'elle n'a pas. C'est une réaction de diagnostic ; ce n'est pas une réaction de dépistage ni un « critère de guérison ».

Son intérêt est cependant double :

— **intérêt diagnostique** réel, dans les cas de syphilis tertiaire cutanéo-muqueuse et cardio-vasculaire, ainsi que dans le domaine très discuté de la syphilis congénitale ; dans ces éventualités, elle peut pallier les déficiences possibles de la sérologie classique et même du test de Nelson ; elle peut aussi jouer un « rôle d'arbitre » dans certains cas litigieux où le laboratoire et la clinique sont en pleine discordance ;

— **intérêt biologique** : elle explore, en effet, l'allergie spécifique : et peut présenter un grand intérêt théorique dans l'étude de l'immunité au cours de la syphilis.

Mais l'intradermo-réaction à la « luétine » ne peut, en aucun cas, être substituée aux réactions sérologiques classiques ni au test de Nelson. Et c'est justement son individualité qui crée son importance ; car elle apporte, par comparaison avec les examens de laboratoire, un élément supplémentaire pour affirmer ou infirmer un diagnostic de syphilis.

Lu et Approuvé :
Le Président du Jury,
J. RANQUE.

Vu et Approuvé :
Le Doyen,
G .MORIN.

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie d'Aix-Marseille,
J. BLACHE.

BIBLIOGRAPHIE

A

1. ALDERSON H.E. — Value of tests with commercial luetin. — *Arch. Derm. Syph.* (1922), 6, 601.
2. AMBLER J.V. — Diagnostic value of the organic luetin reaction. — *Arch. of Dermatology and Syphilology* (sept 1933), 28, 353-362.
3. ARISTOWSKY et HOELTZER. — Zur frage der Kultivivierung der spirocheta pallida in füssigen näbrfödern. — *Klin. Noch.* (1925), 4, 2016.
4. ARLOING F. — Ophtalmoréaction à la tuberculine dans quelques cas de syphilis. — *Soc. Méd. Hôp. Lyon* (3 déc. 1907) et *Lyon Médical* (1908), 1, 90-100.
5. ARTOM et FORNANA. — Riccerche sperimentale sulla reattivata cutanea nel corso della sifilide. — *Giorn. Ital. Derm. Sifil.* (juin 1928), n° 3.
6. ARZT L. et FUHS H. — Liquor und Klinische Nervenveränderungen bei Tertiärer Haut (Schleim Haut) Lues und Ihre Beurteilung Hinsichtlich Prognose und Therapie. — *Arch. F. Derm. und Syph.* (mars 1931), 163, 164.

B

7. BABONNEIX M.L. — Réaction de l'allergie appliquée aux affections para-syphilitiques du système nerveux. — *Gaz. Hôpit.* (6 sept. 1919), 51, 802-804, et *Ann. Mal. Ven.* (1919), 628.
8. BAERMANN G. et HEINEMANN H. — Intracutanée-réaction de la syphilis et de la framboesia. — *Münch. Méd. Woch.* (1913), LX, 1537.
9. BARKER M.D. — Value of organic luetin in diagnosis and treatmen of syphilis. — *Arch. of Derm. and Syph.* (nov. 1934), 30, 676-691.
10. BASSET A. — Les syphilis gangréneuses. — *Thèse Doctorat en médecine Paris* (1941).
11. BELLANTONI R. — Le diagnostic moderne de la syhilis. — Séro-diagnostic et cuti-réaction. — *Gazz. degli Osped.* (1912), 564.
12. BENEDEK L. — Ueber haut reaktion mit Noguchi luetin bein paralytikern. — *Münch Méd. Woch.* (1913, 60, 2033, et *Orv. Hetilap* (1913), 46.
13. BERGEL. — Die allergischen vorgrange bei syphilis. — *Zentre F. Haut U. Geschlech* (1926), XIX, 707.
14. BERTIN E. et BRUYANT L. — Essais infructueux de cutiréactions dans la syphilis avec les extraits de foie hérédosyphilitiques. — *C.R. Société de Biologie* (9 avril 1910), 579.
15. BESSEMANS A. — Sur les formes différentes et le pouvoir pathogène de l'agent étiologique de la syphilis. — *Revue de Médecine* (1932), 49, 581-600.
16. BESSEMANS A. et POTTER Fr. (de). — Sensibiité intradermique du lapin normal et syphilitique aux injections de protéines non spécifiques et de produits préparés avec le treponema pallidum des lésions ou des cultures. — *C.R. Soc. (Belge) Biol.* (3 mai 1930), 104, 339.
17. BESSEMANS A. et POTTER Fr. (de). — Epreuves intrader-

miques d'hypersensibilité chez le lapin porteur de manifestations syphilitiques primaires et métastatiques à tréponèmes. — *C.R. Soc. (Belge) Biol.* (27 juin 1931), 107, 1573.
18. BINAZZI M. — Premières notes sur le comportement des anticorps syphilitiques après stimulation par l'organo-luétine. — *Minerva Derm.* (juillet 1952), 27, N° 7, 162-163.
19. BIZZOZERO E. et BERNUCCI J. — Allergie et super infection dans la syphilis. — *Ann. Derm. Syph.* (1928), 9, 553-575.
20. BLECHMANN, DELORT, TULASNE. — Résultats comparatifs de la réaction à la luétine et de la réaction de Wassermann dans la syphilis héréditaire. — *Ann. Mal. Véner.* (février 1915), 10, 114-127, et *Gaz. Méd. de Paris* (15 déc. 1916).
21. BLOCH. — Stoff wechsel und immunitats porblème in der dermatologie. — *Corresp. Bl. F. Schw. Aerzte* (août 1917), 31, vol. XLVII, 1005.
22. BOAS H. et DITLEVSEN Ch. — Untersuchungen über Noguchis luetin reaktion. — *Arch. F. Derm. U. Syph.* (1913), 116, 852-864.
23. BOAS H. et STRUP J. — Untersuchungen über cutan reaktionen mit organe trakten bein syphilitiken. — *Arch. F. Derm. U. Syph.* (1914), 120, 730-738.
24. BONNET L.M. et BERARD. — Ophtalmoréaction de Calmette dans les mal. cut. et vén. — *Soc. Méd. Lyon* (2 décembre 1907) et *Lyon Méd.* (26 janvier 1908), 189-195.
25. BORBERG. — Ueber die spezifitat der luetin réaction. — *Derm. Wsch.* (1918), 67, 702.
26. BOREL. — Nouvelle technique pour la production de l'orchite aiguë chez le lapin. — *Soc. Biol.* (janv. 1952), 146, N° 1, 32.
27. BRANDT. — Das luotest Müller-Brandt. — *Sauchenbekampfg* (1929), 6, 183.
28. BREDE H.D. — Résultats obtenus avec le « Lues-Schänelltest » (Test Rapide de la Syphilis) de Behring. — *Deutsche Med. Wschr.* (25 nov. 194.), 74, N° 47, 1445-1446.
29. BRETON et PIERRAT. — *Echo Médical du Nord* (10 mai 1914).
30. BROWN A. — The luetin réaction in infancy. — *Am. J. Dis. Child.* (sept. 1913), 6, 171.
31. BURNIER R. — La cutiréaction dans la syphilis. — *Ann. Mal. Vén.* (janv. 1914), 1.
32. BUSSON B. — Ein luetin propark. — *Wien. Klin. Woch.* (1924), 37, 333.

C

33. CATIA. — Le proteino-pronostic de la syphilis par intradermo-réaction de protéines spécifiques. — *Ann. Mal. Vén.* (avril 1930), 286.
34. CEDERCREUTZ A. — Noguchis luetin reaktion. — *Derm. Wsch.* (1915), 60, 62.
35. CIUFFO. — Tentativi du cuti et oftalmoreazione nelle sifilide. — *Giorn. Ital. Mal. Vener. Pelle* (1909), 44, 170.
36. CIUFFO. — *Gazz. d. Osp.* (1909), 30, 813.
37. COUDERT J. et SIMERAY A. — A propos de la réaction obtenue dans la syphilis avec une suspension de tréponèmes tués. Présentation iconographique et caractères histologiques de la réaction dans un cas typique. — *Lyon Soc. Franç. Derm. et Syph.* 11953), 60, 63e année, 185.
38. Cutiréaction dans la tuberculose (Revue Générale). — *Monde Médical* (1er mai 1924), 645, 326.
39. Cutiréaction dans la syphilis (Revue Générale). — *Monde Médical* (5 octobre 1913), 496, 756.

40. CLAUSZ M. — Diagnostiche versuche mit luetin Noguchi. — *Münch. Méd. Wchnschr.* (1933), 61, 1914.
41. COHEN M. — La réaction cutanée de Noguchi et ses applications en ophtalmologie. — *Arch. of Opht.* (1927), XLI, 8.
42. COLE H.N. et PARIZEK H.V. — The provocation of the luetin test in non syphilitic patients. — (14 avril 1917), 68, 1089.
43. COMETOU M. — L'allergie dans la syphilis. — *Thèse Doctorat en médecine.* — Paris 1930.

D

44. DEFINE G. — Giorn. delle Mal. Ven. et della Pelle (12 février 1917), 352.
45. DEGOS R. — La valeur de la réaction à la luétine dans le diagnostic de la syphilis tertiaire cutaneo-muqueuse. — *Sem. Hôp. Paris* (15 décembre 1941), 26, 1081-1086.
46. DEGOS R. — La réaction à la luétine en syphiligraphie. — *Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.* (avril 1941), 48, N° 4, 376-388.
47. DEGOS R. — Intérêt de la luétine dans le diagnostic de la syphilis humaine. — *Ann. Biol. Clinique* (février 1945), 2, 23-25.
48. DESNEUX J. — Cutiréaction à la luétine chez les syphilitiques. — *Journ. Méd. Bruxelles* (16 oct. 1913), N° 42, 437.
49. DESNEUX J. — L'allergie dans la syphilis (Vol. jubil. centenaire). — *Soc. Royale Sc. Méd. et Nat. Bruxelles* (1922).
50. DESNEUX J. — Syphilis et cutiréaction. — *Bull. Soc. Roy. des Sc. Méd. et Nat. Bruxelles* (1914), N° 1.
51. DUBOIS P. — Que peut-on attendre de la cutiréaction dans la syphilis ? — *Policlinique* (1913), N° 19.
52. DUJARDIN B. — Allergie au cours de la syphilis. — *Paris Méd.* (1er mars 1924), 51, 210.
53. DUJARDIN B. — Communication au Congrès de Strasbourg, 1923, sur la sensibilisation et la désensibilisation dans la syphilis. — *IIIe Congrès Derm. Syph. Langue Franç. Strasbourg* (juillet 1923), 267.
54. DUJARDIN B. — Peut-on provoquer l'allergie ou l'hypersensibiilsation au cours de la syphilis nerveuse ? — *Journ. Neurol. et Psych.* (1923), p. 21 et *Journ. Neuro.Psych.* (1932), 2, 1.
55. DUJARDIN B. — *Annales des Mal. Vén.* (avril 1932), 27, p. 259-269.
56. DUJARDIN B. — Diagnostic précoce et panthogénie des syphilis nerveuses. — *Conf. Intern. de Défense contre la Syphilis.* — Paris (mai 1932), Peyronnet, édit.
57. DUJARDIN B. — *Ann. et Bull. Soc. Roy. de Médecine de Gand.* — (Avril 1932), 83-90.
58. DUJARDIN B. et DESCAMPS. — Influence d'une sensibilisation expérimentale sur l'allergie et les hétéro-allergies. — *Ann. Soc. Roy. Sc. Méd. et Nat. Brux.* (juin 1924).
59. DUJARDIN B. et DESCAMPS. — L'allergie, une constituante du terrain. Etude pathogénique et thérapeutique. — *Arch. Int. de Méd. Expér.* (mars 1925), 1, 539.
60. DUJARDIN B. et DUPREZ Ch. — Allergie dans la syphilis et la tuberculose. — *Ann. Méd.* (août 1923) et *Revue Belge de la Tuberculose* (mars 1925).
61. DUJARDIN B. et DUPREZ Ch. — Réaction des syphilitiques à la tuberculine. — *Soc. Méd. des Hôpit.* (11 mars 1910).
62. DUJARDIN B. et WISER. — Intradermo-réactions possibles au luotest dans la syphilis allergique précoce ou tardive — *Brux. Méd.* (1930), 42, 1133.

63. DU PASQUIER M.P. — Les tests cutanés dans le diagnostic de la syphilis. — *J. Méd. Bordeaux* (1954), 131, 276-284 (bibliographie)

E

64. EAGLE et FLEISCHMANN. — The antibody response in rabbits to killed suspension of pathogenic treponema pallida. — *J. Exp. Méd.* (1948), 87, 369.
65. EISNER. — *Berlin Médiz.* (3 juin 1907), 9511.

F

66. FAGINOLI A. et FISICHELLA V. — Sur l'intradermo réaction de Noguchi dans la syphilis. — *Boll. della Acad. di Scienze Naturali in Catania* (1913), XXVI, série 2, et *B.Kl.W.* (1913), N° 39.
67. FELLNER. — The effect of inoculation of malaria on the course of the luetin reaction. — *Derm. Zeit. Schrift* (1930), 60, 41.
68. FESSLER A — Die diagnostische verwendborkeit des luotest — *Arch. F. Dermat U. Syph.* (juin 1931), 163, 271-282.
69. FISCHER A. et KLAUSNER. — Ein beitrag zür kutenreaktion der syphilis. — *Wiener Kline Wosch.* (1913), XXVI, N° 2, 49.
70. FONTANA A. — *Dermat. Woch.* (1912), U° 4, 109.
71. FORDYCE. — Méthodes modernes sur le diagnostic de la syphilis. — *Ann. Mal. Vén.* (1917), 157.
72. FOSTER G.B. — Noguch's luetin reaction in syphilis. — *J. Amer, Méd. Assoc.* (nov. 1913), 146, 645.
73. FOX H. — *Cutan. Dis.* (1912), 30, 462.

G

74. GANDY. — *Arch. Dermat. and Syph.* (déc. 1931), 24, 937.
75. GASTINEL P. et BOUTELIER A. — L'allergie dans la syphilis. — *Bull. Méd.* (juillet 1923), 2, 897.
76. GASTINEL P. et PULVENIS R. — La syphilis expérimentale. — *Masson* (1934), 210-223.
77. GASTINEL P., PULVENIS R. et COLLART P. — Sur une tentative d'immunisation de lapins par injections de broyats de syphilomes. — *Ann. Dermat. Syph.* (juil.-août 1942), N^{os} 7 et 8, 374.
78. GATE J., THIVOLET J., SIMERAY A. et ROLLAND M. — L'intradermo-réaction aux suspensions de tréponèmes pathogènes (Source Nichols) formolés (Son intérêt et ses limites pour le diagnostic de l'infection syphilitique). — *Ann. Méd.* (1953), 54, N° 8, 633-651 (bibliographie).
79. GAVINI G. — La cutireazione con la tuberculina nella infezione sifilitica. — *Congr. Intern. Dermat. Rome* (1912) et *Riforma Med.* (1913), N^{os} 36-39.
80. GEBER H.V. — La valeur de la réaction intradermique chez les syphilitiques avec les extraits de tréponéma pallidum.— *Gyogyaszat* (1913, VII.
81. GOLDENBERG et PANISSET. — La pratique des inoculations intradermiques. — *Paris Méd.* (1927), N° 2.
82. GOUGEROT et PEYRE. — Proteino-pronostic de la syphilis par intradermoréaction de protéines non spécifiques. — *Monde Médical* (1er décembre 1927), 720, 969.
83. GRADWOHL R.B. — The luetin test of syphilis. — *Méd. Rec.* (1927), 81, 973.
84. GREGORIO E. (de) et SERRANO G. — *Arch. de Med. Cir. y Especialid* (janv. 1932), 35, 61-63
85. GRILLMAYR W. — Résultats obtenus avec la répétition du « luotest » (Diagnostic de la syphilis par cutiréaction). — *Wien. Méd. Wschr.* (22 oct. 1949), 99, N° 41-42, 486-489.

86. GRON K. — Die kutireaktion Noguchis bei der syphilis durch luetin. *M. Revue* (1914), N° 1 (Norvège).
87. GUTTMANN C. et KROPATSCH. — Das verhalten der intra cutanen pferdeserum und gelatin reactionen bei lues. — *Wien. Klin. Woch* (1924) 37, 138.
88. GRZYBOWSKI. — L'allergie de la peau dans la syphilis. — *Acta Dermato-Venereologica* (mars 1930), XI, fasc. 1.

H

89. HANOUNE D.E. — L'allergie cutanée dans la syphilis et en particulier dans la syphilis de l'indigène algérien. — *Thèse Doctorat en Méd.* (Alger 1927).
90. HEDEN. — Ueber intradermale und intravenöse verabeichung von luetin aus syphilitischen kaninchentestis bergestellt.— *Acta Derm. VesVer.* (1936). 17, 307.
91. HERB. — The sigsifiance of luetin reaction a related to a better diagnosis and treatment of syphilis. — *Urol. and. cut. Review.*, XXVIII (1923), p. 153.
92. HOELTZER. — *Journ. de Microbiol.* (Russe — 1926), p. 35 et (1927), p. 235.
93. HOLLANDER L. — Organic luetine. — *Arch. of Derm. and Syph.* (1928), 17, 197.

J

94. JADASSOHN. — Syphilidologische beiträge. — *Arch. F. Derm. U. Syph.* (1967), 84, 45.
95. JEANSELME E. — De la luetine réaction. — *Bull. Soc. Fr. Derm.* (1914), 25, 27.
96. JOLTRAIN M.E. — Etude sur la cutiréaction à la luétine. — *Bull. Soc. Fr. Derm.* (1913), 24, 507.
97. JOSEPH M. — Klin. Wochenschr. (1929), 981.

K

98. KALISKI D.J. — La cutiréaction à la luétine dans la syphilis. — *New-York Med. Journ.* (1913), XCVIII, 24.
99. KAMMERER H. — Le diagnostic par intra cutiréaction avec les extraits de spirochète. — *Münch. Méd. Woch* (1912), LIX, 1534.
100. KAST et KOLMER. — Concerninh the cultivation of treponema pallidum. — *Am. Journ. of Syph.* (1929), 8, 145.
101. KAUFMANN G. et WOLFRAM St. — La valeur de la réaction au luotest. — *Wien. Méd. Wschr.* (7 sept. 1950), 100, N° 33-34 576-581 (bibliographie).
102. KISSMEYER A. — Luetin reaktion eine jodwurking. — *Derm. Wsch.* (1918), 67, 702.
103. KISSMEYER A. — Untersuchungen einer neuen syphilis reaktion. — *Hospitals Tidende* (1914), N° 2.
104. KLAUSNER E. — Zur technik der pallidin reaktion. — *Münch. Méd. Woch* (1914), N° 2.
105. KLAUSNER E. — Ueber eine klinisch werwerbore kutan reaktion auf teatiar syphilis. — *Wien Klin. Woch* (1913), 26, 973.
101. KLAUSNER E. — Die kutireaktionen bei syphilis mit besonderer berücksichtigung der pallidireaktion. — *Arch. F. Derm. U. Syph.* (1914), 120, 444-523.
107. KOLMER J.A. — Cutaneous reactions in syphilis with special references to the luetin reaction, and the necessity for controls in cutaneous tests. — *J.A.M.A.* (1932), 76. 2063.
108. KOLMER J.A., TUFT L. et RULE. — A study of luetin prepa red of syphilitic rabbits testicular issues. — *Am. Journ. Syph.* (1930), 14, 241.

L

109. LAGANE. — L'intradermo réaction à la luétine dans la syphilis et dans quelques maladies infectieuses. — *Soc. Méd. Hôp.* (12 déc. 1913).
110. LAUTERSTEIN et PLANNER. — *Klin. Monatsbl. F. Augenh.* (1921), 67, 78.
111. LAVERGNE G.H — « Tréponème-Test » intradermoréaction pour le diagnostic de la syphilis. — *Gaz. Méd. France* (mars 1952), 59, N° 5, 278 et *Paris Méd.* (suppl.) mai-juin 1951, N° 3, 83.
112. LECLERCQ R. — Méthodes d'exploration de la syphilis. — *Gaz Méd. France* (1954), 61, 561-565.
113. LOEPER, DESBOUIX, DUROEUX. — La dermoréaction au glycocholate de soude chez les syphilitiques. — *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris* (1910), 30, 893.
114. LOWENSTEIN. — Die luetin reaktion noch Noguchi bei augenkrankheit. — *Méd. Klin.* (1913), 9, 410.

M

115. MAGNUSON H.G., EAGLE H. et FLEISCHMANN R. — The minimal infections inoculum of treponema pallidum (Nichols Stain) and considération of its multiplication in vitro. — *Am. J. Syph. Gonor. Ven. Dis.* (1948), 32, 1.
116. MARIE A et. et ALCOCK B. — Note sur 100 réactions à la luétine. — *Soc. Méd. Hôp. Paris* (1913), 36, 579.
117. MARSHAK L.C. et ROTHMAN S. — Test cutané à l'aide d'une suspension purifiée de « treponema pallidum ». — *Am. J. Syphilis* (janv. 1951), 35, N° 1, 35-41, 4 fig. (bibliographie).
118. MATTIROLO G. und BOTTESELLE G. — *Turin Pathologica* (1914), N° 138.
119. MEIROWSKY E. — Ueber die diagnostiche und spezifische bedertung der V. Pirquetschen haut reaktion. — *Arch. F. Derm. U. Syph.* (1909), 94, 335.
120. MONTPELLIER M. — *Congrès d'Alger* (avril 1930).
121. MONTZKA K. — Contribution à la question de la spécificité du phénomène d'inversion sérologique après vaccination par le luotest. — *Wien. Med. Wschr.* (24 fév. 1951), 101, N° 8. 142-144.
122. MONTZKA K. — Données statistiques sur la répétition du luotest (cutiréaction pour le diagnostic de la syphilis). — *Wien. Med. Wschr.* (19 nov. 1949), 99. N^{os} 45-46, 536.
123. MULLER R. et PLANNER. — Kombinierte neo salvarsan und organ luetin therapie bei einem falle maligner lues. — *Münch. Méd. Woch.* (1921), 68. 1393.
124. MULLER R. et STEIN R.O. — *Münch. Mediz. Wochenschr.* (1913), 63, N^{os} 38 et 40 et *Wien. Klin. Wochenschr.* (1913), 26, N° 21, 725.

N

125. NAKANO H. — Expérimentelle und klinische studien über kutireaktion und anaphylaxie bei syphilis. — *Arch. F. Derm. U. Syph.* (1913). 116. 281, 311.
126. NANU-MASCEL J., ALEXANDRESCU-DERSCA C. und FRIEDMANN L. — *Bucarest - Munch. Méd. W* .(1914), N° 23.
127. NEISSER A. — *Berliner, Médizin Gesellsch.* (4 mars 1908).
128. NEISSER A. — *J. Exp. Med.* (1911), 13, p. 43, 78 et 217.
129. NEISSER A. et BRUCK C. — *Beiträge fur Pathologie und Therapie der Syphilis* (1911).
130. NELSON. — Factous affecting the survival of treponema pallidum in vitro. — *Am. J. Hyg.* (1948), 48, 102.

131. NICOLAS J. et FAVRE M. — Résultats des cutiréactions à la tuberculine chez les syphilitiques — *Congrès Intern. de Dermat.* (Rome 1912).
132. NICOLAS J., FAVRE, M. AUGAGNEUR et CHARLET. — Réactions des syphilitiques aux injections sous-cutanées de tuberculine. — *Soc. Méd. Hôpit. de Lyon* (séance du 20 déc. 1910), p. 498.
133. NICOLAS J., FAVRE M. et CHARLET. — Intradermoréaction à la syphiline et réaction de BW. — *Soc. Méd. Hôp. de Lyon* (séance du 12 avril 1910), p. 179.
134. NICOLAS J., FAVRE M. et CHARLET. — Réactions des syphilitiques à la tuberculine. — *Soc. Méd. Hôp. Lyon* (1er mars 1910), 113.
135. NICOLAS J., FAVRE M., GAUTHIER Cl. et CHARLET. — Intradermo réaction et cutiréaction avec la syphiline chez les syphilitiques. — *Soc. Méd. Hôp. Lyon* (séance du 15 février 1910), p. 476.
136. NICOLAS J., FAVRE M. et GAUTHIER Cl. — *C.R. de la Soc. de Biol.* (février 1910), p. 257.
137. NOBL et FLUSS. — Zur intrakutanreaktion bei syphilis. — *Wien. Klin. Wosch.* (1912), 25, 475.
138. NOGUCHI H. — Résultats de la cutiréaction à la luétine. — *Presse Médicale* (sept. 1913), 76-77, p. 757 et (octobre 1918).
139. NOGUCHI H. — A cutaneous reaction bei syphilis. — *Journ. Exp. Méd.* (1911), XIX, 557.
140. NOGUCHI H. — Pratical application of the luetin test. — *New-York Med. Journ.* (22 août 1914).

O

141. OHYA. — Acta dermatologica (juillet-août 1932), 20, 46.
142. ORLEMAN et ROBINSON D.M. — Valeur diagnostique de la réaction à la luétine de Noguchi en dermatologie. — *Journ. Cut. Dis.* (1912 July).

P

143. PEREZ G. — La luétine réaction. — *Revue de Las Laborat. Ibéro-Amér. Barcelone* (juin 1924), 949 et *Ann. Mal. Vén.* (déc. 1924), 905.
144. PEYRI. — Immunité et allergie dans la syphilis. — *Actas Dermos* (février-mars 1917) et *Ann. Mal. Vén.* (1918).
145. PISCHEL-DOHRMANN. — The organ luetin reaction in the diagnosis of inerkeratitis. — *Arch. of Opht.* (1927), 56, 249.
146. PLATO, F. (del). — Intradermal reaction with treponemic antigen of reiter in diagnosis of syphilis ; mass study. — *Riforma Med.* (15 mars 1952), 66, 296, 300.
147. PUSEY W.A. — *Am. J.M. Sc.* (1913), 146, 504.

R

148. RAVAUT P. — Syphilis héréditaire et phénomène de sensibilisation. — *Bull. Soc. Franç. Dermat et Syph.* (mai 1932), 39, 619-626.
149. REITER. — Die praktische Verwentung der reincultur von spirochetae pallida und dentuim. — *Deutsche Med. Woch.* (1926), 52, 729.
150. Report of the council on pharmacology and chemistry of the A.M.A. organic luetin non acceptable for N.N.R. (New and Official Remedies). — *J.A.M.A.* (1933), 101, 929.
151. ROBINSON. — *Journ. of Cut. Dis.* (juill. 1912), p. 411.
152. ROTTMANN A. — Nouvelles méthodes de diagnostic de la syphilis. — Hollinck, édit. Vienne (1943), 1 vol. 126 pages.

153. ROTTMANN A. et TEICHMANN J. — La spécificité des réactions sériques et des réactions cutanées (luotest) dans la syphilis. — *Wien. Med. Wschr.* (23 sept. 1950), 100, N^{os} 35-36, 628-632 (bibliographie). ,

154. RYTINA A.G. — La réaction cutanée à la luétine dans le diagnostic de la syphilis. — *Méd. Record* (1913), LXXXIII, 384.

S

155. SCHERECHEWSKY. — Zurchtang der spirocheta pallidun. — *Deutsche Med. Woch.* (13 mai et 22 juill. 1909).

156. SCHMITTER. — *Journ. of Cut. Dis* (avril 1913), 549.

157. SEEBERG G. — Increase of sensitivity to organic luetin on repeated testing. — *Acta Derm. Vener.* (1951), 31, 442-445.

158. SEZARY A. et COMETOU M. — Allergie cutanée au sérum de cheval dans les différentes formes de syphilis. — *Ann. Derm. Syph.* (1930), II 1,138-1149.

159. SHERRICK J.W. — *J.A.M.A.* (31 juillet 1915), 65, 404.

160. SIMERAY A. — Etude sur l'intradermoréaction aux suspensions de tréponèmes formolés (Souches Nichols Pathogène). — *Thèse Doctorat en Médecine, Lyon* 1953.

161. SIMERAY A. — Note préliminaire sur le test à la suspension de tréponèmes dans la syphilis. — *Soc. Fr. Derm. Syph. (Réunion de Lyon)* 27 février 1953.

162. SIMON Cl. et WICKHAM. — Contribution à l'étude des cutiréactions à la tuberculine chez les syphilitiques. — *Congrès Strasbourg* (1923).

163. SIMPSON C.A. — La réaction à la luétine dans la syphilis. — *Sout. Méd. Journ.* (1913), IV, 234.

164. STEIN R.O. The cutiréaction in syphilis and its significance in diagnosis and therapy. — *Urol. et Cutan. Rev.* (1930), 34, 65.

165. STOKES J.H. — Luetin reaction produced by agar. — *J.A.M.A.* (1917), 68, 1092.

166. STRATTON K. — L'effet de l'immunisation par les extraits de tissu syphilitique sur le cours de la syphilis expérimentale chez le lapin. — *Am. J. Syph.* (mars 1942), 26, N° 2, 227-230 (bibliographie).

167. STRAUSS et TEISSIER. — De l'emploi de la tuberculine comme agent révélateur de la syphilis. — *Congrès pour l'étude de la Tuberculose*, 3^{e} session (1893), p. 125.

168. SULYAK I. — *Orvosi hetil.* (octobre 1932), 75, 1020-1022.

T

169. TARNOWSKY. — Quoted by Greenbaum and Hadden. — Syphilis and trauma, with especial reference to Tarnowsky Test. — *Am. J. Syph.* (juillet 1932), 15, 297.

170. TEDESCHI. — Fenomni di allergia nei sifilitici cutireazione siiflitica. — *Gazz. Osp.* (1908), 29, 620.

171. THIVOLET J., SIMERAY A., ROLLAND A., CHALLUT F. — Etude de l'intradermoréaction aux suspensions de tréponèmes formolés (Souche Nichols Pathogène) chez les syphilitiques et les sujets normaux. — *Ans. de l'Institut Pasteur* (juillet 1953), 85, n° 1, 23-33.

172. TROSSARELLO M. — Intradermoreaktion bei lues durch extrakt aus skrotalm syphilonen von kaninchen abstr. — *Derm. Wochens.* (1915), 60, 58.

U

173 .UHLENMUTH et MULZER. — Experimentelle syphilis. — *Handb. Haut und Geschlechts Krankheit.* (1927), 4, 322.

W

174. WALLENTIN G. — Expériences de la vaccination par le luotest dans le traitement combiné cobratoxinemirion. — *Wien Méd. Wschr.* (24 février 1951), 101, N° 8, 144-147. (Bibliographie).

175. WEIL et GIROUX. — Vorgleiche der Haüfrigkeit der wassermannschen und noguchischen reaktion bei erwachsenen syphilitikern. — *Soc. Méd. Hop.* (17 octobre 1913).

176. WOLFSOHN J.M. — The cutaneous réaction in syphilis. — *Journ. of Amer. Assoc.* (14 juin 1913), 60, 1855.

177. WOLF. — Uber das organluetin als diagnostikern und therapeutikum. — *Wien. Méd. Wsch.* (1927), 77, 199.

Z

178. ZIEGEL H.F.L. — Valeur pratique de la réaction à la luétine de Noguchi. — *Arch. Intern. Méd.* (avril 1912), IX, 520.

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers Condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate.

Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires,

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.